

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI UDINE**  
**CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA**  
**IN SCIENZE E TECNOLOGIE CLINICHE CICLO XXV**

**Tesi di**

**Dottorato di ricerca**

**DISTURBI RESPIRATORI E PERIODIC LEG MOVEMENTS IN  
SONNO NEI PAZIENTI CON LESIONE MIDOLLARE ACUTA**

**RELATORE**

**CHIAR.MO PROF. GIAN LUIGI GIGLI**

**DOTTORANDA**

**LARA FRATTICCI**

# **INDICE**

<b>Capitolo 1 Il sonno</b>	<b>pg.4</b>
1.1 Neurofisiologia del sonno	pg.5
1.2 Macrostruttura	pg.9
1.3 Ontogenesi del sonno	pg.15
1.4 La polisonnografia	pg.16
1.5 Strumentazione	pg.17
1.6 La microstruttura del sonno	pg.18
1.6.1 Frammentazione del sonno	pg.18
1.6.2 Arousal	pg.20
1.6.3 CAP	pg.27
 <b>Capitolo 2 I disturbi del sonno</b>	 <b>pg.32</b>
2.1 Classificazione	pg.33
2.2 Disturbi respiratori in sonno	pg.35
2.2.1 Sindrome delle apnee morfeiche	pg.35
2.2.2 Apnee centrali	pg.41
2.3 Disturbi motori in sonno	pg.43
2.3.1 Movimenti periodici degli arti durante il sonno	pg.43
 <b>Capitolo 3 La lesione midollare</b>	 <b>pg.45</b>
3.1 La lesione midollare – definizione	pg.45
3.2 Eziologia della lesione midollare	pg.52
3.2.1 Danno midollare – meccanismo	pg.52
3.2.2 Epidemiologia della lesione midollare	pg.54
3.3 Sindromi cliniche da lesione midollare	pg.57
3.3.1 Sindrome da compressione midollare	pg.58
3.4 Valutazione del deficit neurologico con i criteri ASIA	pg.59
3.5 Procedure chirurgiche	pg.61
 <b>Capitolo 4 Complicazioni delle lesioni midollari</b>	 <b>pg.65</b>
4.1 Gli effetti sul sistema respiratorio	pg.65
4.2 Disfunzioni autonome in Pazienti con lesioni midollari	pg.89
4.3 Complicanze cardiovascolari: ipotensione e bradicardia	pg.95
4.4 Ormoni, metabolismo, elettroliti	pg.96
4.5 Dolore	pg.98
 <b>Capitolo 5 Disturbi del sonno in Pazienti con lesione midollare</b>	 <b>pg.100</b>
5.1 I disturbi respiratori in sonno	pg.101
5.2 I disturbi motori in sonno	pg.103

<b>Capitolo 6</b>	<b><i>Il nostro studio</i></b>	<b><i>pg.106</i></b>
6.1	Obiettivi	pg.107
6.2	Materiali e metodi	pg.108
<b>Capitolo 7</b>	<b><i>Risultati</i></b>	<b><i>pg.123</i></b>
<b>Capitolo 8</b>	<b><i>Conclusioni</i></b>	<b><i>pg.133</i></b>
<b>Bibliografia</b>		<b><i>pg.135</i></b>

## **CAPITOLO 1: IL SONNO**

Il sonno è un fenomeno naturale e biologico a carattere periodico durante il quale si verifica una perdita di coscienza; tuttavia il sonno non è un fenomeno passivo in quanto il sistema nervoso continua a funzionare attivamente. Nel sonno si ha la diminuzione delle principali funzioni organiche: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, circolazione sanguigna, respirazione, metabolismo e altre.

Il sonno è un fenomeno fondamentale della vita e una fase indispensabile dell'esistenza umana. Esso rappresenta una delle variazioni di base del ciclo di 24 ore (circadiano) e si riscontra in tutte le specie dei mammiferi, uccelli e rettili. Si ritiene che il controllo nervoso dei ritmi circadiani risieda nella regione ventrale anteriore dell'ipotalamo, più precisamente nei nuclei soprachiasmatici. Le lesioni di questi nuclei provocano una disorganizzazione totale dei cicli sonno – veglia, così come dei ritmi di riposo e di attività, della temperatura e della alimentazione. (Adams e Victor Principi di Neurologia).

Tutti gli animali esibiscono ritmi circadiani caratterizzati da fasi di attività motoria, che si alternano con fasi di ridotta mobilità e di immobilità assoluta. Negli animali omeotermi (uccelli e mammiferi), a questo ciclo attività-riposo si sovrappone parzialmente il ciclo sonno-veglia. Contrariamente a quanto ritenuto fino al secolo scorso, il sistema nervoso centrale è attivo sia durante il sonno che durante la veglia e il sonno non è semplicemente la cessazione della veglia, ma un complesso di stati fisiologici determinati attivamente da organizzazioni funzionali specifiche dell'encefalo. Per indurre e mantenere il sonno, il sistema nervoso riduce drasticamente i movimenti tramite la disfacilitazione o l'inibizione attiva di gran parte dei motoneuroni, attenua le afferenze sensoriali per mezzo di meccanismi periferici, come la chiusura degli occhi o l'assunzione di posture che minimizzano la propriocezione e limita centralmente la trasmissione di informazioni dagli organi di senso alla corteccia e ad altre strutture integrative. Caratteristica fondamentale dell'organizzazione del sistema nervoso propria

del sonno, è la sua pronta reversibilità, spontanea o inducibile con stimoli di senso sufficientemente intensi. Questa reversibilità distingue il sonno da altri stati di areattività quali quelli fisiologici (per esempio ibernazione), farmacologici (anestesia generale) e patologici (coma ed epilessia).

## **1.1 NEUROFISIOLOGIA DEL SONNO**

È stato grazie all'avvento della fisiologia sperimentale promossa dal russo Pavlov nel 1928 e al successivo sviluppo della neurofisiologia nei paesi occidentali che si è iniziato a comprendere la natura del sonno. Da questi studi si è capito quale fosse la sequenza di eventi che regolano l'alternanza ciclica tra sonno e veglia. Si è scoperto come il sonno sia un comportamento generato da meccanismi localizzati nel sistema nervoso centrale. Gli studi di Jouvét e collaboratori in Francia hanno dimostrato che il tronco encefalico contiene l'organizzazione neurale del ritmo del sonno REM, struttura che è, dal punto di vista evolutivo, la più antica dell'encefalo. Invece le zone promuoventi la veglia sono il tegmento pontino e mesencefalico, l'ipotalamo posteriore, i neuroni colinergici del proencefalo basale. Tali strutture sono coinvolte nei sistemi di arousal e di attivazione nel corso del sonno.

Il tronco cerebrale è una zona che, grazie alla sua posizione centrale e alle proiezioni nervose in senso discendente ed ascendente che lo mettono in connessione rispettivamente con il midollo spinale ed i centri corticali superiori, è particolarmente adatta a ricoprire un ruolo chiave nella regolazione dei meccanismi del sonno e della veglia. La regione del ponte è stata indicata da M. Jouvét per primo come una zona fondamentale nello smistamento dei segnali diretti all'encefalo. In seguito, sempre Jouvét scoprì l'esistenza delle onde ponto-genicolo-occipitali (PGO) segnali che procedono dal ponte alle aree occipitali visive e a quelle associative corticali, passando attraverso il nucleo genicolato laterale del talamo (un nucleo dell'apparato visivo). Le sue scoperte andavano a confermare le precedenti osservazioni di Moruzzi e Magoun, i quali nel 1949, scoprirono la Formazione Reticolare Attivante, una zona del tronco encefalico che, se stimolata elettricamente con impulsi ad alta frequenza, fornisce un quadro EEG di desincronizzazione ed un comportamento di risveglio in animali sopiti o dormienti. Il sonno e l'alternanza sonno/veglia sono quindi fenomeni attivi endogeni, regolati da strutture che risiedono nel tronco cerebrale a livello del ponte. Alcune regioni, quali i nuclei caudali bulbopontini, ossia il Locus Coeruleus ed il Rafe Dorsale, che sono nuclei aminergici, le Regioni Preottiche ed i Nuclei Intralaminari del talamo,

ricoprono un ruolo chiave nel controllo del sonno NREM (Fig.1). Vi risiedono neuroni che mostrano una grande attività di scarica durante la veglia ed il sonno NREM, fino a raggiungere un minimo di attività durante il sonno REM: si è ipotizzato un loro ruolo inibitorio sul sonno REM, da qui la definizione cellule REM-off.

Il locus coeruleus ha sede nel ponte a livello del pavimento del IV° ventricolo e produce noradrenalina, mentre il nucleo dorsale del rafe si trova nel bulbo e produce serotonina. Le stesse cellule REM-off sembrano essere contenute anche nell'ipotalamo posteriore e contengono istamina. Il loro ruolo nell'induzione della veglia trova conferma nella sonnolenza come effetto collaterale degli antiistaminici. Questi neuroni tuttavia non sono essenziali per l'oscillazione del sonno REM.

Fig. 1:

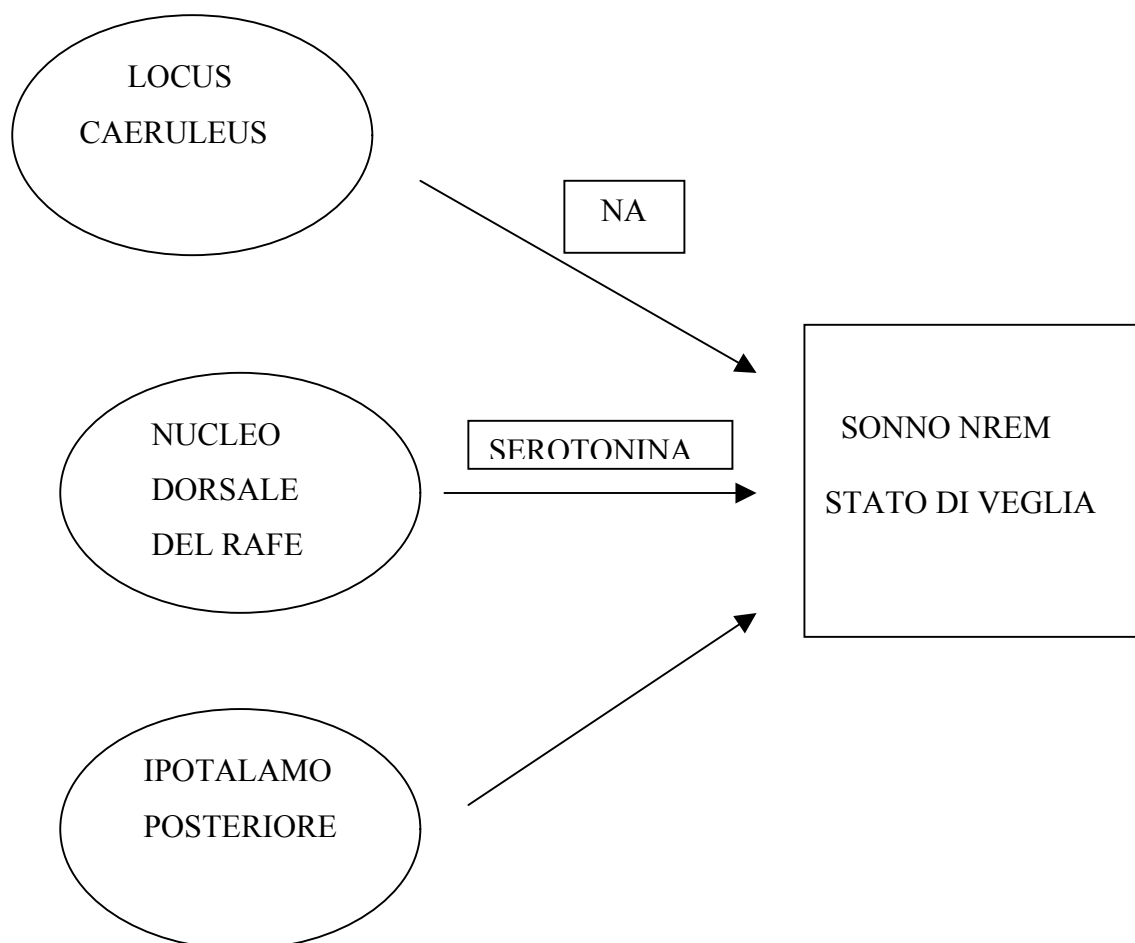


Fig. 1: nuclei responsabili dell'induzione del sonno NREM e dello stato di veglia.

Questi neuroni sono responsabili dell'effetto arousal sull'EEG, ossia la desincronizzazione indice del passaggio tra HALF, tipico del sonno e LAHF, tipico della veglia. L'effetto arousal può essere ottenuto con una stimolazione del nucleo colinergico mesopontino (Webster et al 1988, Montplaisir et al 1975) e con la stimolazione del locus caeruleus (Steriade et al 1990) provocando l'attivazione di una via noradrenergica. Inoltre sono coinvolti nell'effetto arousal numerosi neuroni glutaminergici (Steriade et al 1994).

Cellule REM -on sono state individuate nel tegmento peduncolo-pontino (PPT) e nel tegmento dorsolaterale (DT), entrambi nuclei a mediazione colinergica (fig.2).

È stato visto come questo sottoinsieme di neuroni scarichi selettivamente durante il sonno REM e le scariche aumentino poco prima dell'inizio del sonno REM. Questi neuroni mandano proiezioni eccitatorie verso la formazione reticolare pontina (PRF) depolarizzandone i neuroni, portando alla comparsa degli eventi caratteristici del sonno REM, quali l'atonia muscolare e i movimenti rapidi oculari. La loro azione nello stimolare il sonno REM è dimostrata dal fatto che una distruzione estesa dei corpi cellulari dei neuroni LDT e PPT mediante iniezioni locali di AA eccitatori conduce ad una marcata riduzione del sonno REM.

L'azione dei neuroni del LDT e PPT viene inibita dalla serotonina rilasciata dalle proiezioni del rafe dorsale durante la veglia e il sonno NREM. Il sonno REM verrebbe dunque attivato dalla popolazione di cellule REM-on, la cui eccitabilità, minima nello stato di veglia, aumenta progressivamente durante il sonno NREM, per raggiungere i massimi livelli durante il sonno REM.

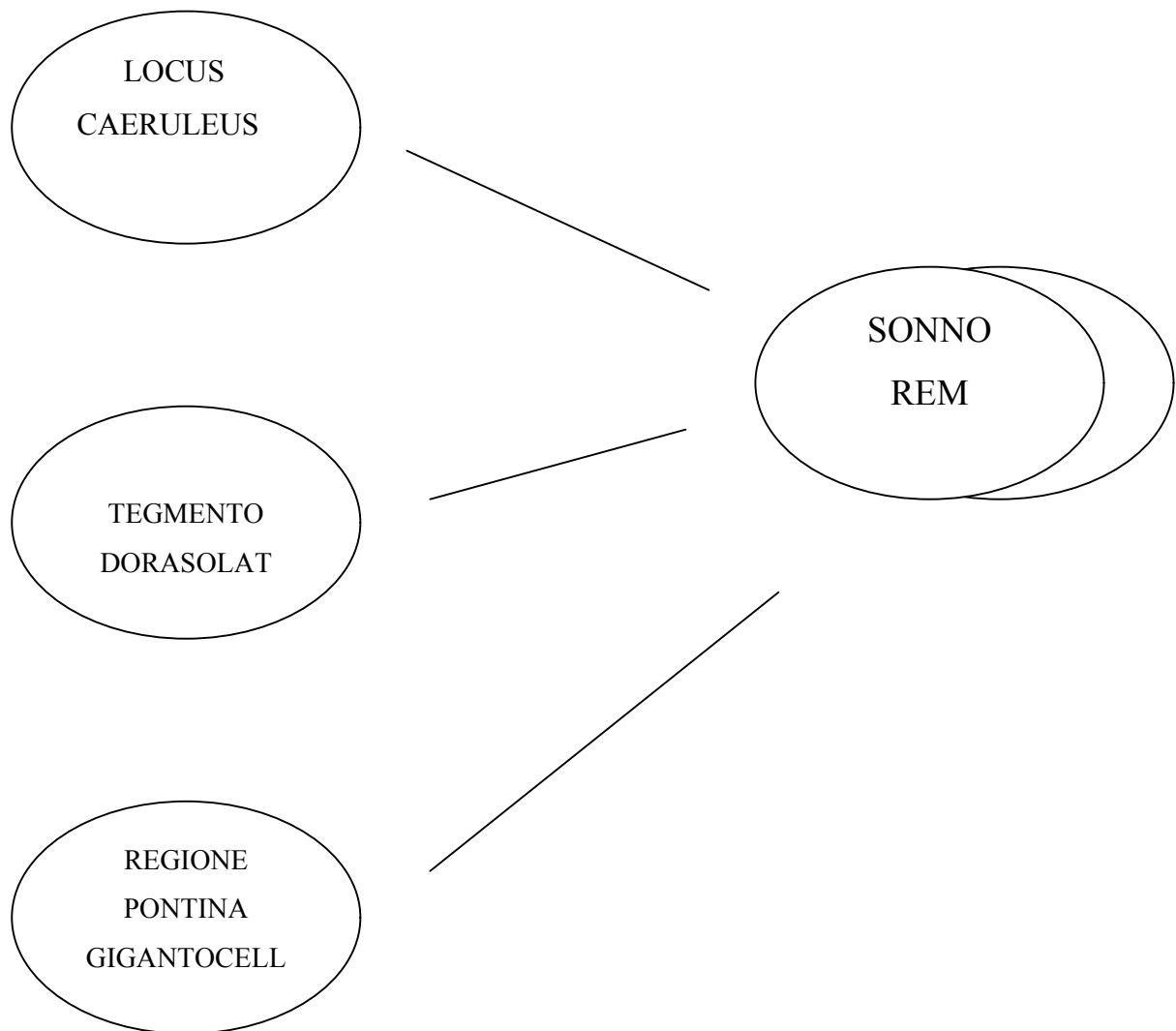


Fig.2: nuclei responsabili dell'induzione del sonno REM.



## **1.2 MACROSTRUTTURA**

Il sonno non è un fenomeno passivo, omogeneo e statico, ma un processo dinamico, complesso e attivo. Durante una notte di sonno si distinguono vari stadi funzionali che si susseguono e si alternano in maniera ordinata. L'identificazione di questi stadi avviene in base all'attività elettroencefalografica, ai movimenti somatici ed oculari, alle variazioni delle funzioni vegetative e della soglia per il risveglio e ai resoconti che il soggetto fornisce sui propri processi mentali quando viene risvegliato in ciascuno degli stadi di sonno.

Dal punto di vista neurofisiologico si possono individuare due fasi distinte: il sonno con movimenti oculari rapidi (Rapid Eye Movements, REM) o sonno desincronizzato, spesso associato a sogni vividi, ed il sonno senza movimenti oculari rapidi (No Rapid Eye Movements, NREM), detto anche sonno sincronizzato, associato ad una ridotta attività neuronale. Negli esseri umani il contenuto del pensiero in questa fase è, a differenza dei sogni, tipicamente non visivo e caratterizzato da pensieri meditativi (fig3)

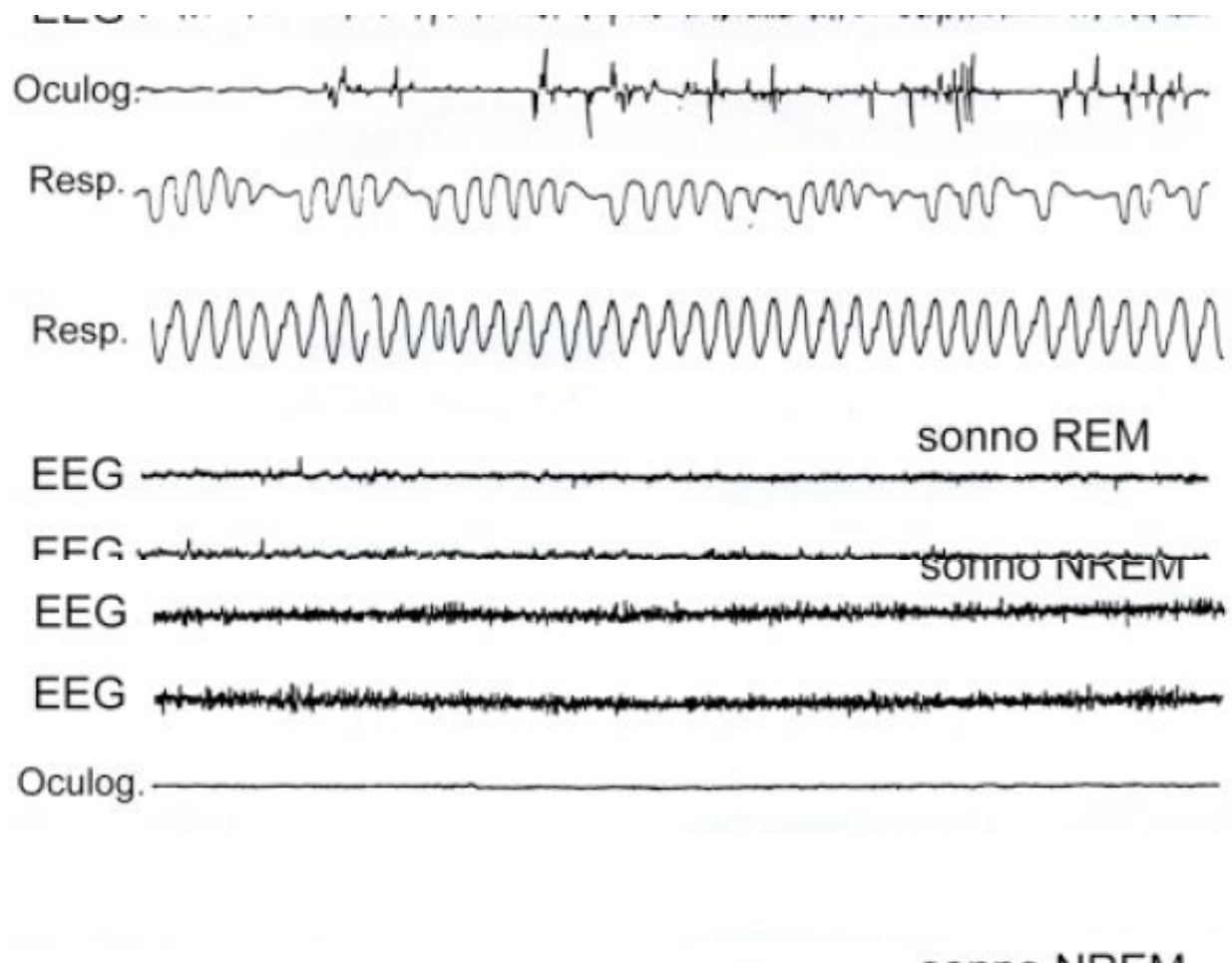


Fig.3: Polisonnografia eseguita durante il sonno NREM e il sonno REM, che mostra i caratteri distintivi delle due fasi del sonno con riferimento all'elettroencefalogramma (EEG), all'oculogramma (Oculog.) e allo spirogramma (Resp.).

Il sonno ha una sequenza temporale ben definita, macrostrutturalmente caratterizzata dall'alternanza tra sonno NREM o lento o sincronizzato e sonno REM o rapido o desincronizzato. Fisiologicamente il sonno in un uomo adulto si instaura con passaggio dallo stato di veglia al sonno NREM e da questo al sonno REM. Il sonno NREM costituisce il 75-80% della durata del sonno ed è suddiviso classicamente in 3 stadi caratterizzati da un progressivo approfondimento del sonno con rallentamento dell'attività elettrica cerebrale, da una riduzione progressiva del tono muscolare e da pattern elettroencefalografici specifici. Il ciclo di sonno è la successione del periodo di sonno NREM seguito da un periodo di sonno REM. In circa 2-10 minuti avviene il passaggio dalla veglia al sonno con un primo episodio di sonno NREM che avanza progressivamente fino allo stadio 3, e dopo un intervallo che dura

dai 90 ai 110 minuti, durante il quale si verifica un andamento retrogrado fino allo stadio 2, si ha la comparsa del primo episodio di sonno REM.

Sonno REM e NREM si alternano ciclicamente per 4-6 volte durante la notte, ma mentre nel primo terzo della notte è preponderante il sonno lento profondo, nell'ultimo terzo sono preponderanti il sonno leggero e il sonno REM. (Peirano PD et al 2007, Schulz H et al 1975) Secondo l'AASM (Scoring Manual for Sleep and Associated Events) 2007 per lo studio del sonno, va effettuata un'analisi del tracciato EEG ogni 30 secondi: tale periodo viene definito epoca. Ad ogni epoca viene attribuito uno stadio, se coesistono più stadi, si assegna quello che interessa la maggior parte dell'epoca. Il pattern EEG dei 3 stadi del sonno NREM è:

- Stadio 1 (assopimento): il ritmo di fondo alfa (frequenza 8-13 c/s e voltaggio fra i 15 e 45  $\mu$ V) scompare progressivamente, sostituito da un'attività a voltaggio basso, onde theta (25-30  $\mu$ V) e frequenza mista fra 2 e 7 c/s per più del 50% dell'epoca, talvolta sottoforma di bursts irregolari. Alla fine di tale fase compaiono onde aguzze al vertice, di ampiezza fino a 200  $\mu$ V, di durata massima minore di 0.5 s, che sono bilaterali, sincrone e simmetriche. Il tono muscolare registrabile all'EMG tende a diminuire e sull'EOG compaiono movimento oculari lenti.
- Stadio 2 (sonno leggero): si registra un ulteriore rallentamento del tracciato con potenziali delta (di frequenza inferiore a 4 c/s) che non superano nel loro complesso il 20% delle epoche esaminato. In tale fase compaiono i fusi e i complessi K.

I fusi sigma o spindles sono potenziali ritmici a 12-14 c/s, di durata  $>0.5$  s, ad andamento fusiforme, tipicamente in sede fronto-centrale, sostanzialmente sincroni e simmetrici sui due emisferi.

I complessi K sono rappresentati graficamente da una deflessione difasica, di voltaggio abbastanza ampio, della durata  $>0.5$  s, spesso seguita da un fuso. Si possono inoltre registrare nel secondo stadio, ma anche nel primo e nel terzo, sulle aree occipitali, onde aguzze positive "POSTS" (Positive Occipital Transient of Sleep). Esse sono in genere bilaterali e sincrone, ma possono esser asimmetriche. All'EMG si rileva ulteriore riduzione del tono muscolare, mentre sull'EOG non son presenti movimenti oculari.

- Stadio 3 (sonno profondo): quando più del 20% di un'epoca è costituita da attività delta di ampio voltaggio ( $> 75 \mu$ V) e di frequenza compresa fra 0.5-2 Hz, misurate sulle regioni frontali. Movimenti oculari non sono rilevabili, il tono muscolare si riduce ulteriormente.

Il sonno REM va a costituire 20-25% della durata del sonno e viene definito se presenti tutte le seguenti caratteristiche:

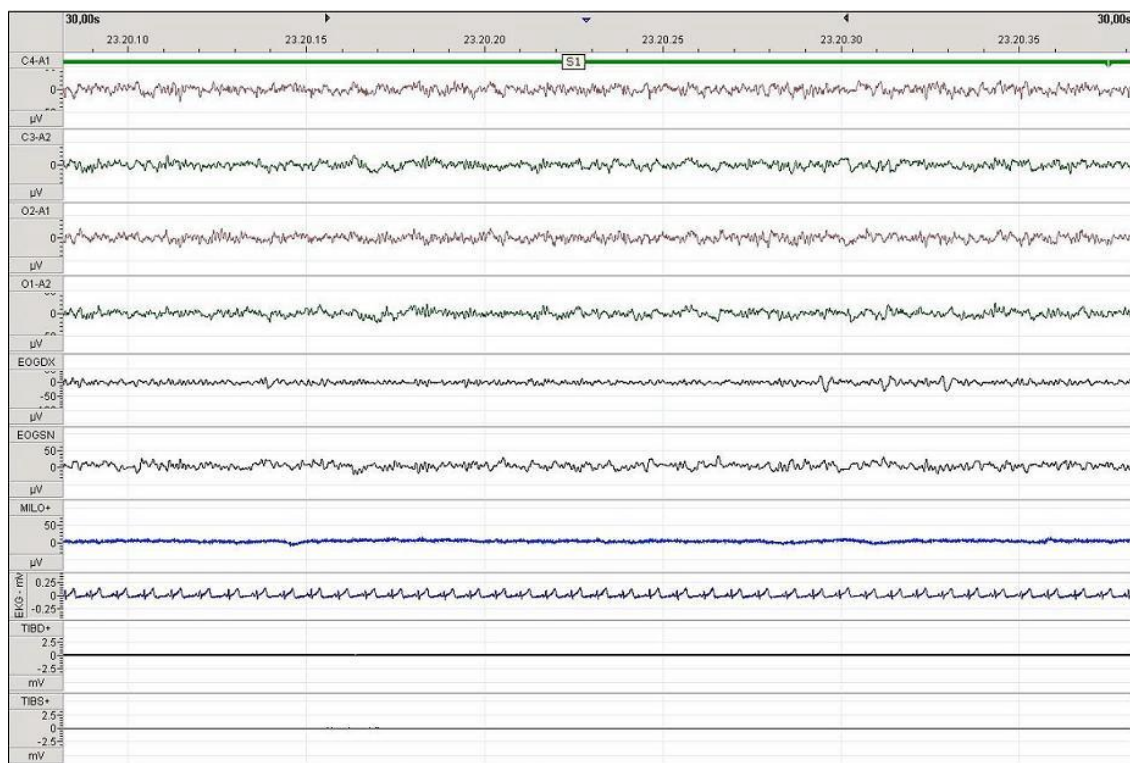
- la comparsa all'EOG di movimenti oculari rapidi, in concomitanza dei quali si possono registrare sulle regioni frontali e del vertice, onde a “dente di sega” (2-6 Hz);
- la perdita di tono è quasi completa all'EMG;
- tracciato EEG con attività mista a basso voltaggio, simile a quella della veglia ad occhi aperti. (The AASM Manual for scoring of sleep and associated events 2007).

Dallo studio della successione e durata dei vari stadi di sonno, si possono rilevare i seguenti parametri:

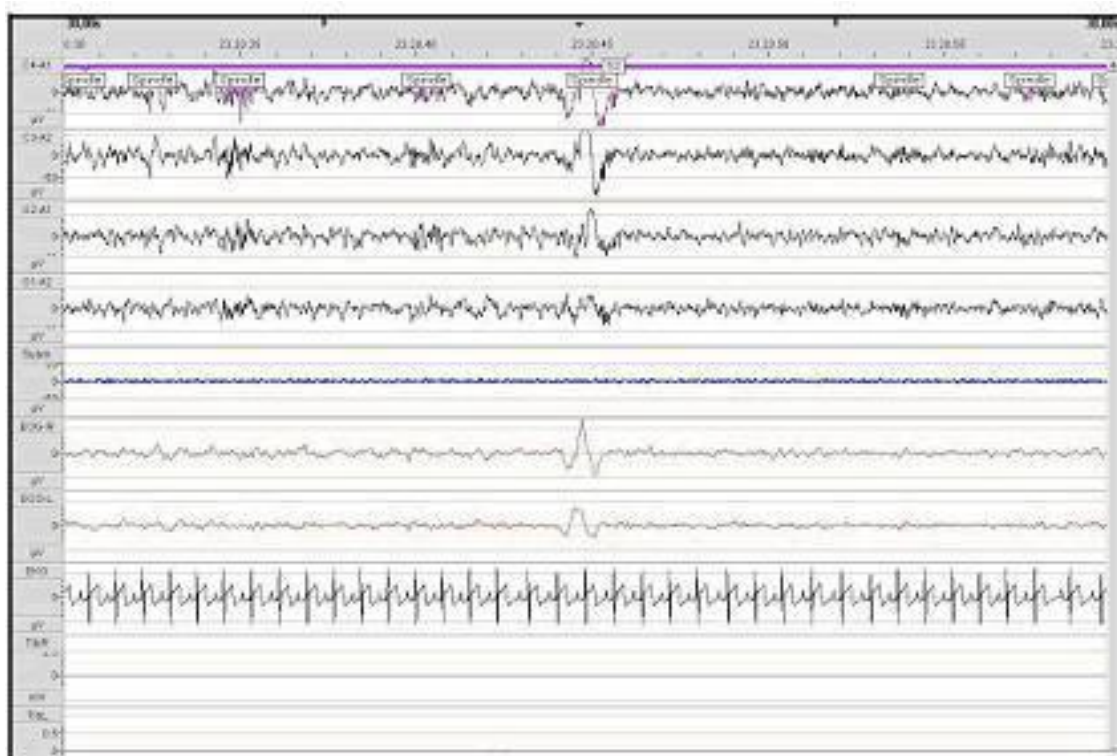
- tempo di addormentamento (SL, Sleep Latency);
- andamento ciclico del sonno;
- durata totale di sonno (TST, Total Sleep Time);
- latenza della prima fase REM (Stage R Latency): che esprime il tempo che intercorre fra addormentamento e la comparsa della prima fase REM;
- tempo totale di veglia notturna: cioè il tempo trascorso in veglia dopo l'addormentamento sino al risveglio definitivo del mattino;
- efficienza del sonno in percentuale ( $\text{Sleep Efficiency} = \text{total sleep time} / \text{total recording time}$ ): cioè il rapporto tra il tempo trascorso effettivamente nel sonno e la durata totale della registrazione (The AASM Manual for scoring of sleep and associated events 2007).

Accanto alla macrostruttura, il sonno è caratterizzato anche da una microstruttura. Terzano e Coll. hanno individuato il CAP o Tracciato Alternante Ciclico, definito come un pattern EEG stereotipato e periodico del sonno NREM. (Terzano MG et al 1985, Terzano MG et al 1988). Ciascun ciclo CAP è costituito da sequenze alternate di due patterns EEG: fase A e fase B. La fase A è caratterizzata dall'aggregazione di eventi fasici (sequenze di ritmo alfa, onde aguzze al vertice, complessi K, onde lente reattive), dura in media 10 s ed occupa circa il 40% del ciclo. Si accompagna ad un'elevazione transitoria della vigilanza, del tono muscolare e delle funzioni neurovegetative (in particolare incremento della frequenza cardiorespiratoria). La fase B dura in media 20-30 s ed occupa circa il 60% del ciclo. Si accompagna ad approfondimento della vigilanza e ad inibizione parziale del tono muscolare e delle funzioni neurovegetative (in particolare riduzione della frequenza cardiorespiratoria). Il CAP esprime un periodo di sonno instabile oscillante tra il livello di maggiore attivazione (fase A) e il livello di inibizione (fase B). Il tracciato NCAP è invece espressione di stabilità del sonno.

Inoltre, la fase A costituirebbe una sorta di finestra permissiva durante il sonno NREM, che faciliterebbe la comparsa di eventi patologici, mentre le fase B rappresenterebbe una condizione di inibizione degli stessi. Infatti dall'analisi della letteratura emerge che la fase A dà l'avvio e modula la distribuzione di eventi epilettiformi e delle contrazioni muscolari periodiche in sonno (PLMs). Per quanto riguarda invece la sindrome delle apnee ostruttive in sonno, la fase B offre un background favorevole al collasso delle vie aeree superiori e abbassa i meccanismi biochimici e neurali nel controllo del drive respiratorio, per cui le apnee si concentrano in questa fase, con la ripresa del respiro nella fase A. Si può calcolare l'indice CAP (CAP rate) ottenuto dividendo il tempo totale CAP per il tempo totale di sonno NREM (G. Coccagna il sonno e i suoi disturbi: fisiopatologia e clinica 1992). Gli studi svolti da Terzano e coll. indicano che valori di CAP rate compresi tra il 40% (nei giovani-adulti) e il 55% (negli anziani) sono compatibili con un sonno ritenuto soggettivamente soddisfacente. Valori di CAP rate superiori ma entro il 60% comportano alterazioni significative della macrostruttura del sonno a cui consegue un certo grado di insonnia. Mentre a un CAP rate oltre il 60% corrisponde una tale disorganizzazione del sonno che sul piano clinico si manifesta con una grave insonnia (Terzano MG et al 1993).



**fig. 4) Stadio 1 NREM**



**fig. 5) Stadio 2 REM**

### 1.3 ONTOGENESI DEL SONNO

Il ciclo sonno-veglia si modifica nettamente in funzione dell'età. Studi ecografici sul comportamento intrauterino hanno consentito di rilevare l'esistenza di un ciclo sonno-veglia prenatale con una netta prevalenza dello stadio REM, che persiste anche dopo la nascita. Il neonato umano dorme in media 16 ore al giorno, metà delle quali sono appannaggio del sonno REM, accompagnato da movimenti irrequieti dei muscoli delle braccia, delle gambe e del viso.

Dai tre mesi in poi è possibile evidenziare la classica struttura ciclica NREM-REM. Con l'aumentare dell'età, la durata del sonno totale si riduce progressivamente e la percentuale di sonno occupata dallo stadio REM scende dal 50% del neonato al 20% dell'adolescente. Il sonno del bambino è anche polifasico, nel senso che la durata totale del sonno nelle 24 ore si distribuisce in molteplici episodi relativamente brevi di addormentamento, che si alternano ad episodi ugualmente brevi e numerosi di risveglio; la durata del ciclo NREM-REM è di soli 45 minuti, contro i 90-100 minuti dell'adulto. Il passaggio ad un andamento monofasico, con la tipica alternanza fra una singola fase di sonno notturno e una singola fase di veglia diurna, e il raddoppio della durata del ciclo NREM-REM avvengono gradualmente tra i 5 e i 10 anni di età.

Con l'invecchiamento, si osservano una riduzione della durata totale del sonno e del numero di stadi 4 e REM e un aumento del numero dei brevi risvegli notturni, che possono avvenire normalmente in qualsiasi stadio del sonno, anche in soggetti non anziani. La fisiologia del sonno cambia tra uomini e donne. Quest'ultime, infatti, presentano una maggior durata dello SWS e maggior ampiezza dell'attività delta rispetto ai maschi. Durante l'ovulazione sussistono cambiamenti per quanto riguarda gli ormoni riproduttivi e la temperatura corporea, che sono accompagnati da variazioni nella fisiologia del sonno e delle funzioni immunitarie. Diari del sonno tenuti da donne tra i 27 e 52 anni dimostrano che la fase luteinica è associata a un maggior tempo necessario per addormentarsi, una ridotta sleep efficiency e sleep quality.

Studi polisonnografici riportano variazioni nell'architettura del sonno durante il ciclo mestruale.



## 1.4 LA POLISONNOGRAFIA

La polisonnografia è una tecnica diagnostica che registra simultaneamente più parametri fisiologici durante il sonno: EEG, EMG, l'ECG, EOG, i movimenti di torace e addome, il flusso oronasale, la saturazione di ossigeno nel sangue.

Le informazioni provenienti dall'elettroencefalogramma (EEG) permettono di analizzare la macrostruttura del sonno. Per rendere ripetibili e confrontabili le registrazioni nello stesso paziente e in pazienti diversi gli elettrodi vengono posizionati secondo uno standard internazionale denominato sistema 10-20.

L'EOG è la registrazione del movimento della differenza di potenziale corneoretinico che esiste nell'occhio (è il movimento di questo dipolo, non l'attività muscolare dell'occhio che viene misurata), utile nella stadiazione del sonno.

Benché l'attività elettromiografica (EMG) durante il sonno possa essere registrata da qualsiasi gruppo di muscoli scheletrici, è ormai prassi consolidata utilizzare i muscoli submentonieri (muscolo miloioideo) per valutare il tono muscolare. L'EMG, oltre ad essere utile per la stadiazione del sonno, fornisce importanti informazioni per la valutazione delle risposte arousal e dei movimenti.

Durante una polisonnografia standard inoltre sono abitualmente registrati tre parametri respiratori: il flusso oro-nasale, i movimenti toraco-addominali, la saturazione di ossigeno. Il flusso aereo al naso e alla bocca viene comunemente registrato mediante termocoppia o termistore posto in prossimità di ciascuna narice e della bocca; i movimenti di torace e addome possono essere registrati mediante pletismografia ad impedenza o ad induttanza, trasduttori pneumatici, strain gauges, EMG intercostale.

La Saturazione di ossigeno (SaO<sub>2</sub>) viene monitorata mediante pulsossimetro; tale metodica rappresenta lo standard per la valutazione non invasiva continua della saturazione arteriosa di ossigeno. L'attività cardiaca viene monitorata al fine di valutare la frequenza e il ritmo cardiaco, per questo motivo viene utilizzata normalmente una singola derivazione registrata mediante elettrodi posti in sede precordiale.

Di conseguenza la derivazione ECG della polisonnografia ci fornisce unicamente informazioni di massima sull'attività cardiaca e non è sufficiente per trarre conclusioni cliniche su eventuali cardiopatie.



## **1.5 STRUMENTAZIONE**

Lo strumento necessario per queste valutazioni è il poligrafo, la cui componente principale è costituita da una serie di amplificatori. I dati che giungono dagli amplificatori sono registrati su carta o in un computer che converte il segnale analogico in segnale digitale. I dati digitali sono quindi memorizzati nel computer per le successive elaborazioni ed analisi.

Vi è di solito una combinazione di canali a corrente alternata e a corrente continua. Gli amplificatori differenziali di corrente alternata trovano impiego per registrare i parametri fisiologici ad alta frequenza, come l'elettroencefalogramma (EEG), l'elettro-oculogramma (EOG), l'elettromiogramma (EMG) e l'elettrocardiogramma (ECG). L'amplificatore di corrente alternata ha sia filtri per alta frequenza sia per bassa frequenza. La presenza dei filtri per bassa frequenza rende possibile attenuare i potenziali lenti non associati ai fenomeni fisiologici d'interesse, quali il riflesso psicogalvanico, lo sbilanciamento dell'elettrodo a corrente continua e l'artefatto da respirazione in un canale EMG, EEG o EOG. Combinando specifiche regolazioni dei filtri per alta e per bassa frequenza è possibile concentrarsi sulle specifiche ampiezze di banda associate al segnale d'interesse.

Gli amplificatori a corrente continua non possiedono un filtro per bassa frequenza. Si usano tipicamente per registrare potenziali dal movimento più lento, quali il segnale in uscita da un ossimetro o di un pH, i cambiamenti di pressione nel trattamento con pressione positiva applicata alle vie aeree o il segnale in uscita dai trasduttori che registrano i cambiamenti della pressione endoesofagea o la temperatura corporea.

## **1.6 LA MICROSTRUTTURA DEL SONNO**

### **1.6.1 La frammentazione del sonno**

La frammentazione del sonno è caratterizzata dalla presenza di interruzioni brevi e ripetitive del sonno che possono essere definite attraverso markers elettroencefalografici, autonomici e umorali. Il risultato è un sonno caratterizzato da un maggior tempo di veglia, meno SWS e forse meno sonno REM.

Stepansky et al nel 1984 ha dimostrato come un sonno frammentato sia associato ad un incremento della sonnolenza diurna. Ciò che aveva portato Stepanski a ricercare la correlazione causale tra arousal e ESD era l'osservazione che pazienti con disturbi del sonno che non provocavano privazione potevano presentare ESD. Era stato inoltre riscontrato che l'associazione tra arousal ed eventi respiratori nei pazienti OSAS era l'unica misura che correlava con l'ESD. Date queste premesse dunque Stepanski ha condotto uno studio per confermare l'ipotesi che il numero di arousal potesse correlare con la sonnolenza diurna. Nei suoi studi ha trovato un aumento della sonnolenza diurna il giorno successivo alla frammentazione del sonno, non associata ad una diminuzione del tempo totale di sonno. I suoi dati indicano chiaramente che il numero di arousal è predittivo di sonnolenza diurna e che il numero di arousal è una misura indiretta della continuità del sonno.

I test che permettono di valutare l'incremento della sonnolenza diurna sono il MSLT, MWT e i single map latencies. Inoltre la Stanford Sleepiness Scale permette di quantificare la sonnolenza così come viene riferita soggettivamente. Downey et al ha evidenziato come la frammentazione del sonno alteri anche le prestazioni psicomotorie e le funzioni cognitive. Queste possono venir valutate con il test di vigilanza, il tempo di reazione, il Wilkinson's assition test, il PASAT, il test di attenzione. Bonnet et al ha dimostrato che una notte frammentata determina inoltre deflessioni del tono dell'umore.

Queste alterazioni possono essere valutate dalla Clyde mood scale, the profile of mood states e la checklist UWIST. Kingshott et al nel 2000 ha esaminato i potenziali evocati dopo una notte di sonno frammentato, dimostrando una riduzione delle ampiezze della P300, mentre le latenze rimangono invariate. Questi risultati offrono ulteriore evidenze a prova del fatto che la frammentazione del sonno riduce la capacità di attenzione.

L'analisi della notte successiva a quella frammentata (Levine et al) ha evidenziato come quest'ultima sia caratterizzata da una minor latenza di sonno (si riduce a circa 30%).

La frammentazione del sonno ha degli effetti anche a livello ormonale, Spath-Schwalbe ha riscontrato infatti un incremento dei livelli di cortisolo e ACTH.

Per quanto riguarda le conseguenze cardiovascolari, vi sono solo gli studi di Davies et al che dimostrano come vi sia una maggior incidenza di ipertensione in russatori con sonno frammentato (ma senza apnee o ipopnee), rispetto ai russatori senza sonno frammentato.

Tuttavia servono ulteriori ricerche a conferma dell'associazione tra frammentazione del sonno e ipertensione.

La frammentazione del sonno è presente in disturbi del sonno quali l'OSAS, il mioclono notturno e le insonnie da misperception. Tutti i pazienti affetti da questi disturbi infatti possono lamentare eccessiva sonnolenza diurna, pur in presenza di un regolare quantità e organizzazione ciclica delle diverse fasi del sonno. La sonnolenza diurna in tali casi si è visto essere correlata con l'arousal index.

La frammentazione del sonno va distinta dalla deprivazione di sonno definita dalla lunghezza del tempo che intercorre dall'ultimo periodo di sonno. I principali sintomi della deprivazione di sonno sono: lunghi tempi di reazione, riduzione della capacità di concentrazione o attenzione, riduzione della memoria a breve termine, distrazione, sonnolenza, riduzione delle performances psicomotorie.

Sono stati condotti numerosi studi volti a valutare le diverse conseguenze della deprivazione e della frammentazione del sonno. Levine et al ha dimostrato come MSLT si riduca in entrambe le condizioni in egual modo. Bonnet et al hanno invece evidenziato peggiori deficit di performances conseguenti ad una deprivazione rispetto che ad una frammentazione.

Le conseguenze ormonali, respiratorie e di sonnolenza diurna sono simili in entrambe le condizioni.

Abbiamo visto pertanto come i parametri macrostrutturali non riescono a descrivere completamente le caratteristiche di tipo qualitativo del sonno. Il sonno è infatti un

processo dinamico che risente di numerose influenze sia esterne che interne che ne modificano la stabilità, determinando dei microrisvegli o arousals. Questi si esprimono poligraficamente con la comparsa di eventi fasici, i quali non vengono tuttavia presi in adeguata considerazione dall'analisi classica di tipo macrostrutturale. Ad esempio è facile imbattersi in pazienti insonni nei quali la rappresentazione qualitativa e quantitativa dei diversi stadi e la stessa architettura del sonno sono conservate (insonnia soggettiva senza dati oggettivi o da misperception).

Tale inadeguatezza dell'analisi macrostrutturale a estrarre tutte le informazioni cliniche della registrazione polisonnografica ha indotto a ricercare chiavi di lettura diverse da quelle comunemente fornite dai criteri standardizzati secondo Rechtschaffen e Kales: l'arousal e il Cyclic Alternating Pattern (CAP).

### **1.6.2 L'arousal**

La mente è sempre attiva anche durante il sonno, controlla le variazioni autonome, metaboliche, ormonali. Nonostante il ridotto livello di percezione cosciente vi è una parziale attivazione di alcune aree cerebrali stimolata dal sistema di arousal. Con il termine arousal si intende una temporanea intrusione di veglia nel sonno, un aumento transitorio del livello di vigilanza provocato. Se invece l'arousal disturba il sonno in maniera definitiva ma reversibile si parla di risveglio. Esistono numerose definizioni di arousal. Nel 1992 è stato redatto dalla Atlas Task Force un consensus report sui criteri che definiscono l'arousal. L'Atlas Task Force ha infatti definito l'arousal come una brusca variazione di frequenza EEG verso ritmi rapidi (theta, alpha o altre frequenze superiori a 16Hz, ma non spindles) che interrompono la continuità del sonno.

L'individuazione di un arousal deve rispettare alcune condizioni

- deve essere preceduto da 10 secondi di sonno continuo.
- tra due arousals successivi devono trascorrere almeno 10 secondi
- la sua stadiazione è indipendente dall'epoca di stadiazione di Rechtschaffen e Kales.
- deve durare almeno 3 secondi
- in sonno NREM può verificarsi anche in assenza di modificazione del tracciato EMG
- in sonno REM deve accompagnarsi ad un aumento dell'ampiezza dell'EMG
- non può essere definito esclusivamente dalle variazioni EMG

- artefatti, complessi K o onde delta non rientrano nei criteri di arousal a meno che non siano accompagnate da una variazione di frequenza nell'EEG osservate in almeno una derivazione
- il criterio di durata non può essere raggiunto sommando il tempo di modificazione dell'EEG con quello dell'EMG
- le transizioni di fase non possono essere classificate come arousal se non possiedono i criteri sopra descritti

Secondo l'ASDA per la stadiazione dei microrisvegli sono necessari i criteri classici di stadiazione raccomandati da Rechtschaffen & Kales: due canali EEG ( C3 o C4, O1 o O2 riferiti al mastoide controlaterale), un canale EMG (miloioideo), un canale EOG (LOC e R6c riferiti alla mastoide controlaterale). Gli arousal possono essere studiati sia sulle derivazioni centrali che occipitali.

I criteri di stadiazione di basano esclusivamente sulle derivazioni EEG tranne che in una situazione: la registrazione di un arousal durante la fase REM richiede la presenza di un simultaneo aumento dell'ampiezza della registrazione EMG. Ciò perchè anomale attività theta o delta in corso di sonno REM sono fenomeni piuttosto comuni e possono, anche se non sempre, riflettere la presenza di un arousal.

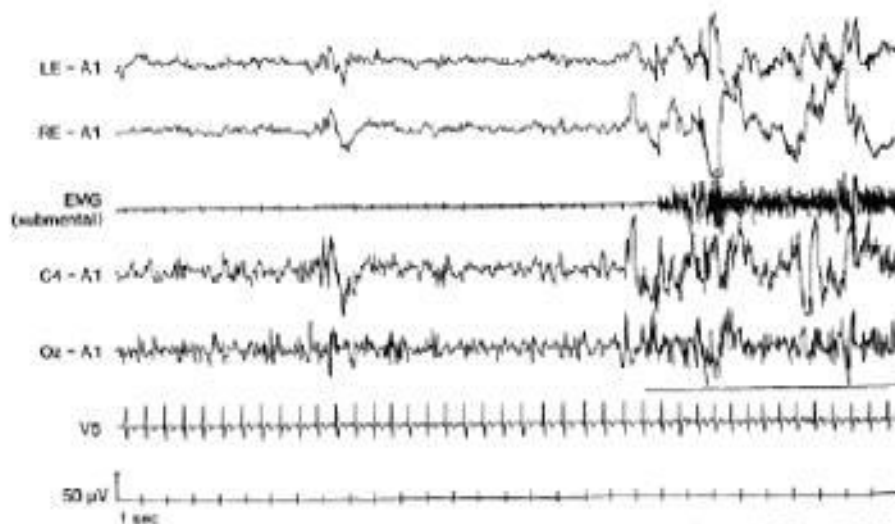


Fig.6 ): Esempio di arousal: alterazione EEG maggiore di 3 secondi preceduta da più di 10 secondi di sonno, associato a un incremento dell'ampiezza dell'EMG.

Lo stato di frammentazione della registrazione di sonno viene quantificato attraverso l'identificazione di un arousal index, inteso come numero di eventi arousal per ora di sonno. Tuttavia i criteri di stadiazione proposti dall'ASDA sono stati a lungo criticati in quanto considerano l'arousal un marker di disturbo del sonno, mentre l'arousal è elemento fisiologico del sonno e prende parte alla regolazione dei suoi processi.

L'altra controversia sta nell'includere o escludere, nel concetto di arousal, gli elementi EEG spontanei oppure evocati, caratterizzati da ritmi lenti ad alto voltaggio e/o complessi K e spindles.

I criteri ASDA infatti, non prendono in considerazione come arousals, elementi di sonno a ritmo lento a comparsa improvvisa (complessi k, delta burst), nemmeno se associati a modificazioni somatovegetative identiche a quelle presenti durante l'arousal.

### ***l'arousal corticale, subcorticale e autonomico***

Convenzionalmente rientrano nella definizione di arousal tutte quelle manifestazioni fisiologiche caratterizzate da un'attivazione del ritmo elettrocorticografico (incremento della pressione, del tono muscolare, variazioni della frequenza cardiaca).

L'arousal è stato considerato uno stimolo ai processi vitali nel corso del sonno, è infatti l'elemento essenziale per l'omeostasi delle funzioni respiratorie e cardiovascolari durante il sonno.

L'arousal per definizione significa attivazione corticale. Però non tutte le stimolazioni somatosensoriali e auditive comportano modificazioni cardiovascolari, respiratorie, rilevabili all'EEG (Carley et al 1997).

Ciò implica che vi sono degli arousal anche in assenza di alterazioni EEG. Le manifestazioni dell'arousal sono varie e dipendono dalle diverse combinazioni tra componenti periferiche e centrali, alle diverse reazioni corticali.

Qualsiasi espressione comportamentale che si verifica associata all'attività veloce EEG a basso voltaggio, viene classificata come "behavioral arousal" (Moruzzi e Magoun 1949).

Caratteristiche simili sono evidenti nei "movement arousals" descritti da un aumento dell'attività EMG accompagnata da un cambiamento dei canali EEG.

Quando l'EEG è interessato da pattern di desincronizzazione, nonostante la partecipazione dei sistemi autonomici e di componenti comportamentali, viene definito "cortical arousal" (atlas task force 1992).

Quando invece vi è evidenza di un'attivazione vegetativa o corticale, associata a pattern EEG differenti dall'arousal convenzionale, tale evento viene definito "subcortical arousal" (McNamara et al 2002; Rees et al 1995).

Si definisce invece "autonomic arousal" un'attivazione autonoma apparsa isolata o in associazione con eventi respiratori, ma in assenza di un qualsiasi segno concomitante EEG (Martin et al 1997, Pitson and Stradling 1998).

Esiste un "autonomic overarousal" che, se confrontato con i periodi di arousal di un periodo di veglia da sonno NREM, rappresenta una dissociazione tra la componente autonoma e le altre componenti dell'arousal.

Si è visto come vi sia una maggior attivazione negli arousal di movimento, e in quelli comportamentali rispetto agli arousal autonomi. Ciò è supportato dal fatto che i primi non esistono in assenza di attivazione EEG o di componenti autonome. Al contrario, appare chiaro che un arousal è associato ad un aumento della pressione arteriosa e ad un incremento della frequenza cardiaca, anche in assenza di attività comportamentali o somatomotorie (Trindler et al 2001, 2003).

Gli arousal sono fenomeni caratterizzati da una estrema variabilità e ciò non è solamente la conseguenza dei differenti gradi di partecipazione delle componenti autonome o comportamentali, ma anche dall'ampia variabilità delle caratteristiche EEG.

Vi sono opinioni diverse per quanto riguarda il significato dei complessi k. Secondo alcuni autori (Roth et al 1956, Sassin e Johnson 1968) sono forme parziali di arousal. Altri invece (Nicholas et al 2002, Wauquier et al 1995) li considerano come elementi proteggenti il sonno. Uno studio di Bastuji et al nel 1995 ha dimostrato come i complessi k da un lato stimolino l'arousal e dall'altro eliminino la codifica della memoria e il recupero dello stimolo, promuovendo quindi la prosecuzione del sonno. Peszka e Harsh nel 2002 hanno dimostrato che dopo deprivazione di sonno aumentano le componenti N350-550 e P900 dei complessi K.

Questo dimostra come le caratteristiche dei complessi K siano strettamente correlate a quelle del sonno delta.

I primi studi sui complessi k hanno dimostrato come essi possano essere provocati da diversi tipi di stimoli sensoriali e siano accompagnati da alterazioni autonome identiche a quelle viste per gli arousals.

Halasz e Ujaszsi nel 1986 hanno dimostrato come i complessi K raramente rimangano eventi singoli ma siano accompagnati da altri ritmi quali il k-delta, k-alpha e k-spindle a seconda della natura del ritmo associato.

Tutti questi eventi complessi sono frequentemente seguiti da cambiamenti a lunga durata dell'EEG associati a distinte modificazioni autonome.

Secondo Halasz et al (1985) potrebbero essere considerati un tipo di sincronizzazione di microarousal. Si è visto che gli arousal preceduti da onde lente e complessi k presentano una diversa distribuzione nelle diverse fasi del sonno se confrontati con il tipo desincronizzato di microarousal. Quest'ultimo infatti è maggiormente presente durante il sonno ad onde lente, in particolar modo nella fase 2.

In uno studio di Sforza et al del 2000 sono stati registrati circa 5820 eventi durante il sonno, di questi il 32% erano arousals ed il 40 % era preceduto da complessi k e si presentavano soprattutto nel corso dei primi due stadi del sonno.

Uno studio condotto da Boselli et al nel 1998 su 40 soggetti, ha evidenziato come il numero di arousals del sonno NREM aumenti all'aumentare dell'età. In questi soggetti l'87% degli arousals era preceduto dai complessi K o da attività delta, evidenziando inoltre una correlazione positiva con gli stadi 1 e 2 del sonno.

Terzano et al nel 2001 ha dimostrato come delta e k burts siano maggiormente concentrati nei primi tre stadi del sonno e presentino dei comportamenti diversi rispetto agli arousal dell'ASDA.

### ***Arousal patologici***

Gli arousal spontanei sono presenti naturalmente durante il sonno e appaiono regolarmente all'interno del processo CAP (Parrino et al 2001, Terzano et al 2002).

Gli arousal possono verificarsi anche in risposta a fattori disturbanti il sonno. È stato infatti riscontrato in pazienti OSAS un aumento degli arousal, più precisamente dei cosiddetti arousal legati allo sforzo respiratorio (RERA), conosciuti come eventi ostruttivi che non rispondono ai criteri di apnea o ipopnea ma che comunque causano un arousal. I RERA sono aumentati sia nell'OSAS che nella UARS sindrome, come reazione del cervello ai ripetuti disturbi respiratori, provocando un'eccessiva sonnolenza diurna. Il fatto che i RERA siano molto frequenti durante i disturbi del respiro del sonno (SBD), ha supportato l'idea che gli arousal siano indici di sonno disturbato e riflettano una respirazione anormale (Douglas 2000).

Gli arousal possono venir anche evocati anche da disturbi non di tipo respiratorio.

Gli arousal spontanei, oltre ad essere indotti da eventi respiratori, potrebbero essere supportati da trigger organici quali ad esempio il transito intestinale, la ripienezza



vescicale e le disfunzioni organiche. Dunque il verificarsi e la distribuzione di questi eventi dovrebbe seguire la casualità con la quale si presentano i fenomeni interni nel corso della notte. Invece, analizzando la distribuzione degli arousal non patologici durante il sonno si può osservare che non sono distribuiti casualmente: tendono a essere più radi durante il DS e più concentrati durante l'AS del ciclo del sonno. Più precisamente gli arousal si verificano soprattutto prima e durante il sonno REM, mentre sono molto rari durante il SWS (Bonnet e Arand 1997). Tutti questi dati indicano che la presenza di un certo quantitativo di arousal è correlata all'organizzazione intrinseca del sonno, indipendentemente da qualsiasi fonte di disturbo. Ciò implica che quando il sonno non è severamente disturbato, gli arousal indotti tendono a comparire durante quelle fasi del sonno in cui hanno una maggior probabilità di verificarsi spontaneamente. Durante gli SDB, un certo quantitativo di arousal respiratori rimpiazza quelli spontanei così come sono distribuiti naturalmente durante il sonno.

Lo stimolo acustico durante il sonno determina un aumento degli arousal indotti ed una riduzione di quelli spontanei (Halasz et al 1979). Questi risultati indicano che arousal fisiologici e patologici si influenzano reciprocamente.

Gli arousal inoltre non sono unicamente associati a disturbi respiratori ma anche a fenomeni motori. Lo "sleep Bruxism" è una tipica attività oromotoria associata agli arousal del sonno (Kato et al 2003, Macaluso et al 1998).

Una manifestazione dei movimenti periodici degli arti, il "muscle jerks", è anche associata alla comparsa dell'arousal. Inoltre, anche sindromi dolorose sono associate ad un aumento degli arousals (Lavigne et al 2000, Parrino et al 2003).

L'attività K-alfa aumenta nei pazienti affetti da sindrome da gambe senza riposo, e persiste anche dopo un efficace trattamento con L-dopa. Zucconi et al nel 1995 ha riscontrato nelle parasonnie NREM (sleep-walking, sleep terror, sleep enuresis) un aumento della CAP rate e degli arousals.

L'insonnia primaria, un disturbo del sonno privo di qualsiasi evidenza di disturbo mentale indotto da sostanze o di alterazione organica, evidenzia un numero maggiore di arousal. Numerosi disturbi del sonno dunque sono correlati al numero di arousal e ai cicli CAP presenti durante il sonno. Vi è infatti una stretta relazione tra eventi patologici del sonno e instabilità data dall'arousal. Le oscillazioni cicliche che si riscontrano a livello di microstruttura del sonno predispongono all'insorgenza di eventi patologici.

La frammentazione del sonno causata dalla presenza di numerosi e brevi arousals, diminuisce il suo potere recuperativo (Bonnet 1985, Stepanski et al 1987).

Ciò è vero anche quando questi arousals non superano gli standard 30 secondi di sleep stage scoring. Troppi arousals possono modificare la continuità del sonno anche quando la sua efficienza è preservata.

Per molto tempo, finché il sonno veniva percepito come non ristoratore, lo si è analizzato attraverso il sistema tradizionale di scoring di Rechtschaffen e Kales che non evidenziava nessuna alterazione. Solamente più tardi, quando si è cominciato ad analizzare la microstruttura del sonno, si è potuto osservare che vi erano dei parametri alterati nei pazienti che lamentavano sonno non ristoratore.

Il sonno degli insonni infatti presenta una maggior instabilità se misurata attraverso i parametri del CAP (Paiva et al 1993, Terzano and Parrino 1992). Nell'insonnia primaria, tutti i sottotipi della fase A aumentano, incluso il sottotipo A3 che coincide con gli arousals.

Inoltre quando questi pazienti vengono trattati con agenti ipnoinduttori e manifestano una miglior qualità del sonno, vi è anche un'associata riduzione della CAP rate e una riduzione dei sottotipi A1 e A2.

Nei normali soggetti, i delta burst indotti da stimoli sonori riducono le proprietà ristorative del sonno e determinano un'eccessiva sonnolenza diurna anche quando non vi è alcuna evidenza di frammentazione del sonno (Martin et al 1997, Terzano e Parrino 1991).

In generale le risposte degli arousals sono diverse a seconda dei disturbi del sonno. Ad esempio l'associazione tra eventi respiratori ed EEG arousals è molto più evidente per l'OSAS che non per l'UARS. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che i soggetti OSAS presentano un aumentato sforzo dovuto alle apnee, alle ipopnee e alla caduta della saturazione di ossigeno, richiedendo quindi uno stimolo più intenso per l'arousal.

È stata riportata una correlazione tra il numero degli arousals e l'eccessiva sonnolenza diurna nei pazienti OSAS (Sforza e Lugaresi 1995, Zucconi et al 1995). Si è visto inoltre che l'apertura delle vie aeree nell'OSAS e nell'UARS è associata ad un pattern EEG di tipo delta (Berry et al 1998). L'arousal corticale viene attivato quando le strutture talamo-corticali non riescono a modulare la respirazione oppure quando le vie reticolari ascendenti sono necessarie per riprendere il respiro (Hirshkowitz 2002).

In generale l'arousal assicura la reversibilità del sonno, in assenza del quale si parlerebbe infatti di coma. L'arousal permette all'organismo di mantenere le connessioni con l'ambiente circostante, selezionando le informazioni rilevanti e proteggendo l'organismo da eventuali pericoli e richieste del mondo esterno.

Svolge inoltre una funzione nella regolazione del sonno, contribuendo sia alla sua ciclicità che al suo mantenimento.

### **1.6.3 il Cyclic Alternating Pattern (Cap)**

È stata individuata all'interno delle diverse fasi del sonno NREM, una microstruttura del sonno costituita dall'alternanza di sequenze caratterizzate da una superficializzazione del sonno, rappresentata da onde al vertice, complessi K, intrusione di alfa e "delta burst" (fase A o fase di attivazione), subito seguita da periodi di ripristino dell'attività EEG propria di quella fase del sonno (fase B o fase di quiescenza).

Tale tracciato è stato definito Tracciato Alternante Ciclico o CAP (Cyclic Alternating Pattern) in quanto è caratterizzato dalla successione più o meno regolare di cicli di CAP (fase A + fase B) e non CAP. Il CAP può ripetersi per periodi più o meno lunghi, interrotti da periodi di tracciato EEG stabilmente organizzato secondo le caratteristiche della fase macrostrutturale (tracciato Non- CAP o NCAP).

Studiando la microstruttura si può calcolare l'indice CAP (CAP rate) ottenuto dividendo il tempo totale di tracciato CAP per il tempo totale di sonno NREM. Il CAP rate è un indicatore della stabilità del sonno e quindi della sua qualità: maggiore è il CAP rate peggiore è la qualità del sonno. Indici CAP compresi tra 20-45% sono considerati normali; valori tra 45-60% sono indicativi di insonnia di media gravità, mentre valori oltre il 60% si osservano in condizioni di importante disorganizzazione della struttura ipnica.

Dal punto di vista fisiologico è possibile che il CAP rivesta significati diversi a seconda dell'età considerata: infatti, il CAP rate è elevato nell'infanzia (nel neonato occupa il 100% del sonno quieto), diminuisce fino al 40% nell'adolescenza, si riduce al 25-30% nei giovani adulti, risale fino al 40% nella mezza età ed aumenta fino al 50-60% negli anziani.

Ogni ciclo CAP è costituito da sequenze alternate di due patterns EEG (fase A e fase B). La fase A è considerata una fase attivatoria che include ampi voltaggi ad onde lente (sincronizzazione) oppure basso voltaggio ad onde veloci (desincronizzazione), dura in media 10 secondi ed occupa circa il 40% del ciclo. Si accompagna ad un'elevazione transitoria del livello di vigilanza, del tono muscolare e delle funzioni vegetative, e

rappresenta l'espressione di un'attivazione dei sistemi neuronali in azione durante il sonno.

La fase B è caratterizzata invece dalla ricomparsa dell'attività di fondo caratteristica di quello stadio, dura in media 20-30 secondi ed occupa circa il 60% del ciclo. Si accompagna ad un approfondimento del livello di vigilanza e ad un'inibizione parziale del tono muscolare e delle funzioni neurovegetative, rappresentando quindi una depressione degli stessi sistemi neuronali attivati durante la fase A.

La fase A ha un potere attivante sui parossismi epilettici, sulle crisi notturne, sui movimenti periodici e sulle parasonnie, sulle riprese del respiro dopo le apnee nel sonno, mentre la fase B svolge funzioni opposte di inibizione.

Il CAP esprime quindi un periodo di sonno instabile oscillante tra un livello di maggior attivazione (fase A) ed un livello di inibizione (fase B). Il tracciato NCAP è invece espressione di stabilità del sonno.

Questa attività oscillatoria può essere alterata da input sensoriali.

Durante il sonno, uno stimolo acustico rilasciato durante un NCAP stabile, può provocare una sequenza prolungata CAP (Terzano e Parrino 1991). Inoltre l'ammontare di CAP aumenta se ci si addormenta in un ambiente rumoroso.

Il CAP rate aumenta anche in condizioni di disturbo del sonno, quali ad esempio le insonnie sia psicopatologiche che organiche, mentre è ridotto da condizioni promuoventi il sonno e trattamento farmacologico sedativo (Parrino e Terzano 1996). Il CAP rate inoltre diminuisce nella notte di sonno di recupero successiva ad una notte di totale deprivazione di sonno (Degennaro et al 2002), e dopo l'assunzione di farmaci ipnoinducanti. Sono stati presentati nel 2002 da Terzano et al dei criteri per lo scoring del CAP alcuni dei quali sono la sottoclassificazione della fase A in più fasi. Sono stati infatti differenziati tre sottotipi di fase A.

Nel primo tipo la sincronizzazione dell'EEG è predominante, e, se presente, la desincronizzazione occupa meno del 20% del totale della durata della fase A. Questo sottotipo è generalmente associato ad una tenue attività autonoma e ad un'attività muscolare

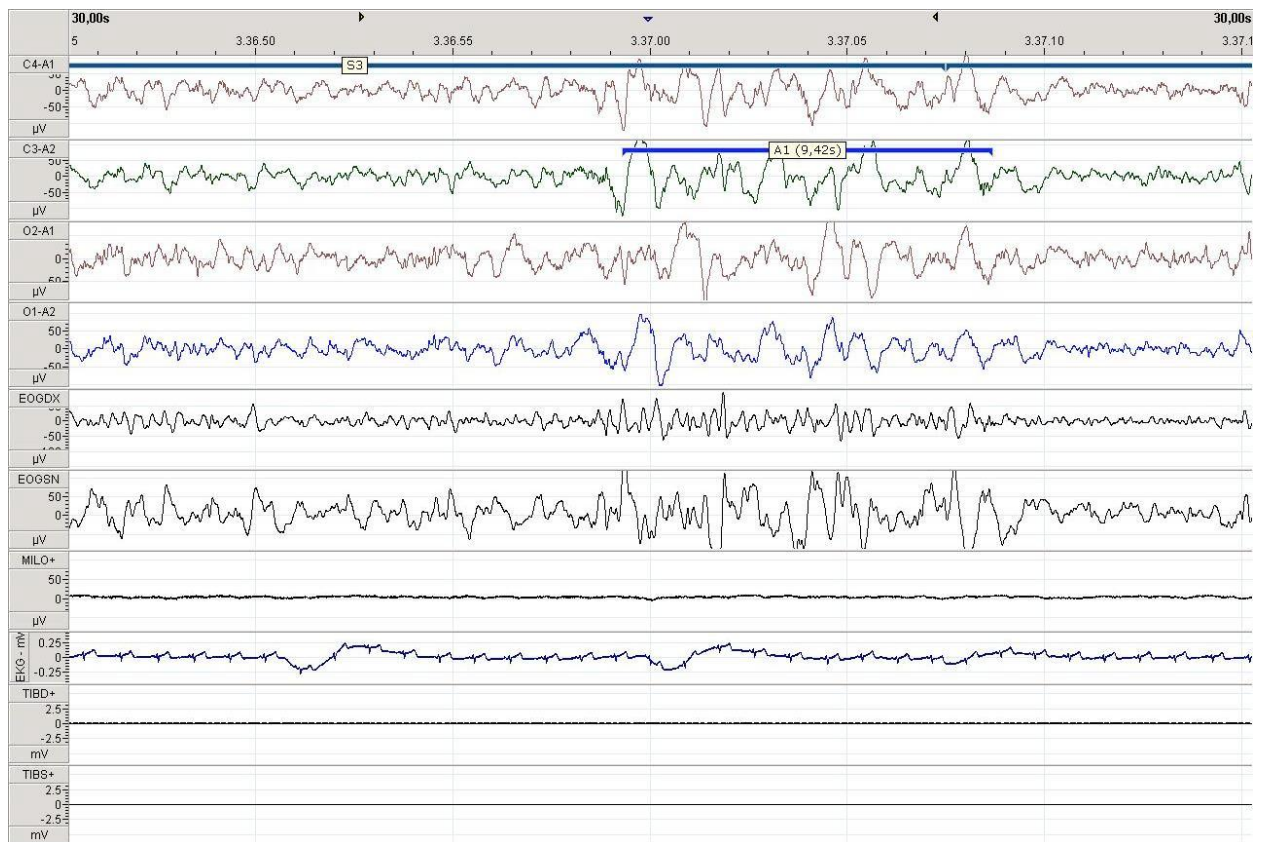


Fig.7): Esempio di fase A1 del CAP.

Il secondo tipo (Fig.8) è caratterizzato da ritmi sia rapidi che lenti e da una desincronizzazione di fase 1 che occupa il 20-50% della sua durata totale. È associato ad un aumento del tono muscolare e della frequenza cardiaca.

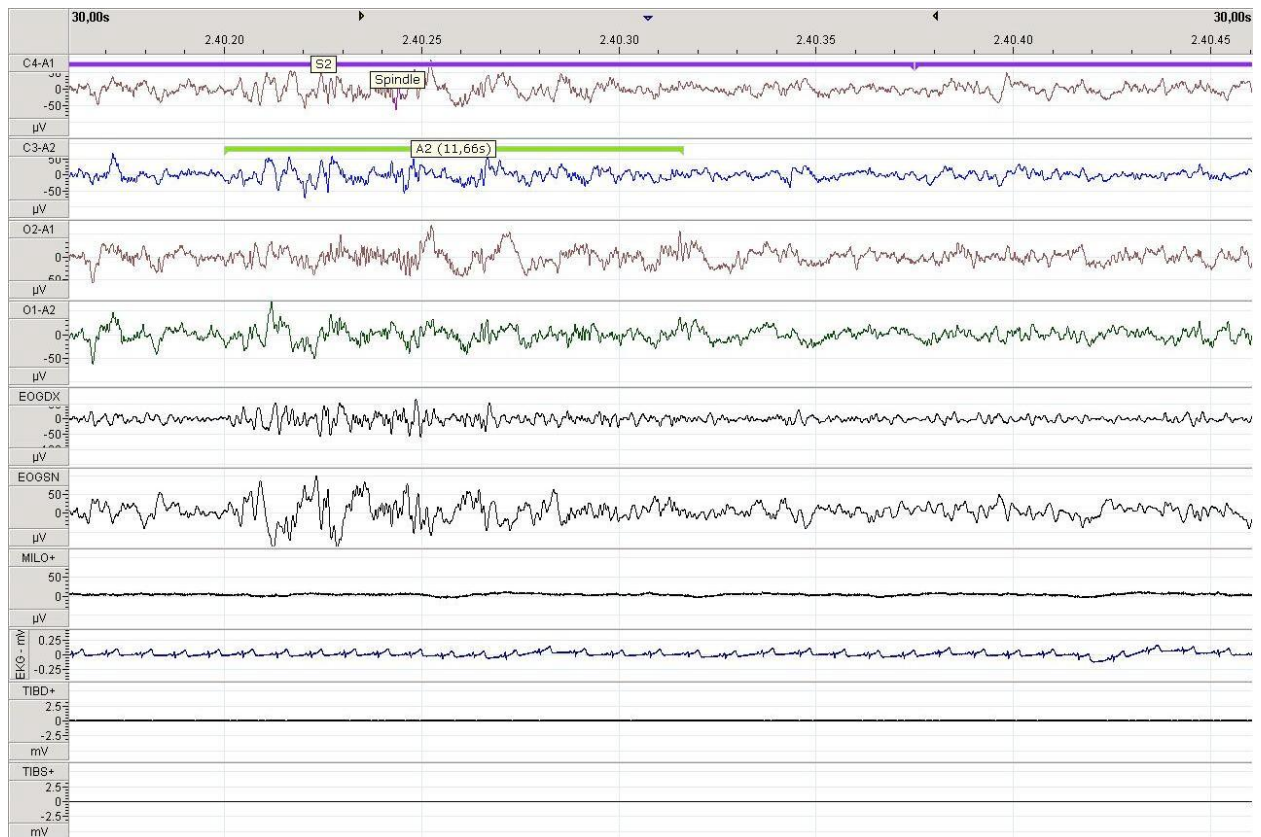


Fig.8): Esempio di fase A2 del CAP

Nel terzo tipo (Fig.9) l'attività EEG è prevalentemente a ritmi veloci, a basso voltaggio con il 50% della fase A caratterizzato da una desincronizzazione dell'EEG. Quest'ultimo sottotipo è associato ad un'attivazione delle attività autonome e del tono muscolare.

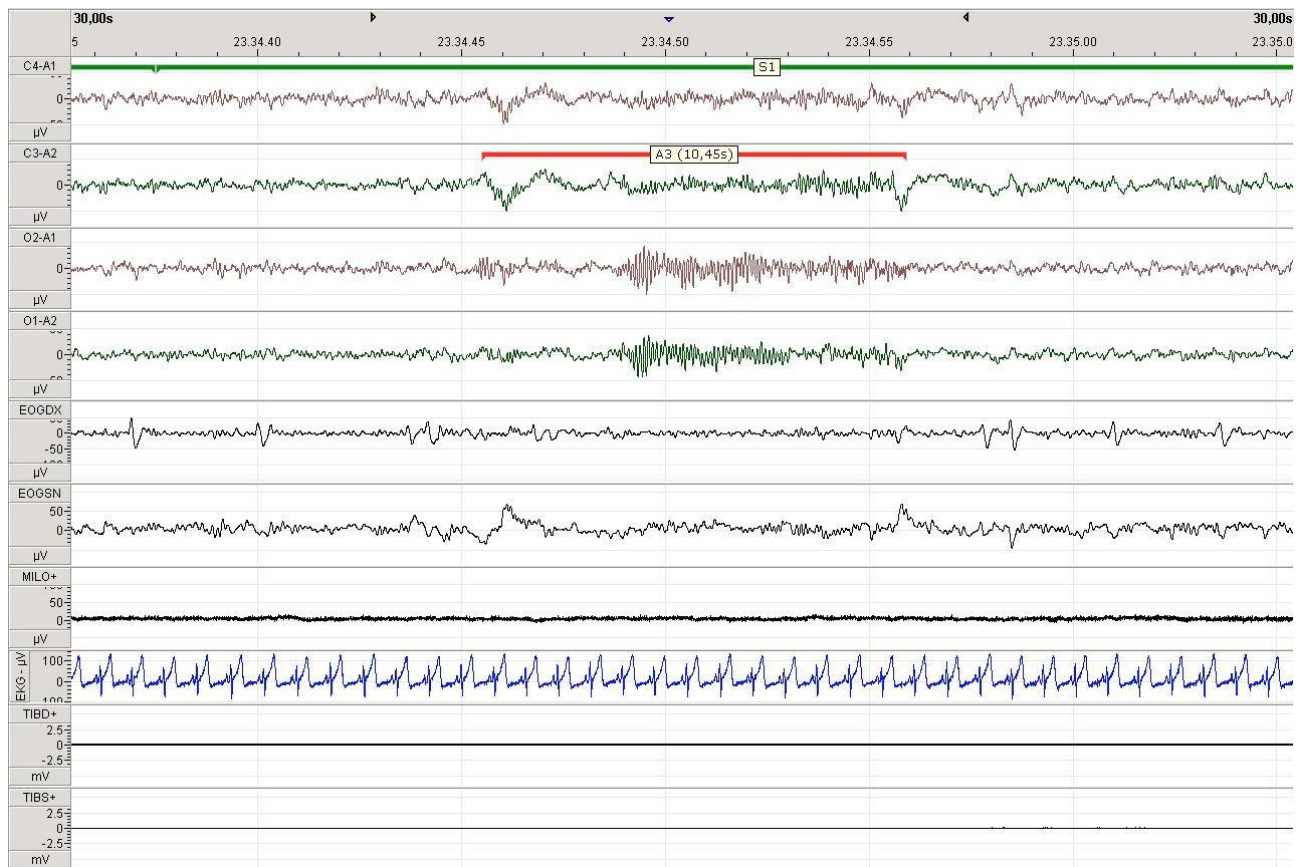


Fig.9) Esempio di fase A3 del CAP.

La distribuzione dei diversi sottotipi di fase A nel corso del ciclo del sonno è varia. Il primo sottotipo è prevalentemente presente nelle prime fasi e durante i “descending slopes”(DS) del ciclo. Mentre gli altri due sottotipi sono più frequenti nelle ultime fasi del sonno e gli “ascending slopes”(AS) del sonno.



## **CAPITOLO 2: DISTURBI DEL SONNO**

I più comuni e frequenti disturbi del sonno sono le parasonnie con le tipiche manifestazioni del bruxismo e del sonnambulismo. Altri disturbi sono quelli riguardanti la respirazione durante la notte, in particolare il russamento e le apnee notturne.

Spesso suddetti problemi vengono studiati in quella che viene considerata la popolazione sana.

Nel nostro studio vogliamo porre l'attenzione su una tipologia specifica di soggetti, ovvero quelli con lesioni midollari. Questi ultimi, infatti, lamentano frequentemente difficoltà nell'addormentamento, e soggettivamente la loro qualità di sonno appare più scarsa rispetto alla popolazione sana, con conseguente ulteriore peggioramento della, già compromessa, qualità di vita.

E' noto, infatti, che i soggetti con lesione midollare presentano una più alta frequenza di disturbi del sonno la cui origine appare multifattoriale. I Pazienti mielolesi possono lamentare difficoltà di addormentamento ed insonnia a causa delle problematiche psicologiche che manifestano in seguito al trauma, ma anche a causa delle complicanze della patologia di base (dolore, terapia sedativa, difficoltà ad effettuare cambiamenti posturali autonomi...). Tuttavia la frammentazione del sonno può essere anche conseguente alla presenza dei disturbi respiratori sonno – relati di cui questa popolazione appare particolarmente affetta.

Gli studi epidemiologici fin qui condotti hanno riscontrato una prevalenza dei disturbi respiratori in sonno doppia nei pazienti tetraplegici rispetto alla popolazione generale. La tipologia del disturbo respiratorio in sonno prevalente sembra essere quella ostruttiva (Obstructive Sleep Apnea- OSA, caratterizzata da ripetuti episodi di collasso ed ostruzione delle prime vie aeree durante il sonno)sebbene siano stati individuati e descritti anche altri pattern respiratori patologici come apnee centrali e respiro periodico.

Inoltre, è bene considerare il fatto che i disturbi respiratori e del movimento in sonno determinano, nella popolazione generale marcate attivazioni vegetative (arousal



autonomici, bradi-tachicardie, ipo – ipertensione..) considerati tra i fattori di rischio per patologie cardio e cerebrovascolari.

La consapevolezza dell'importanza di intraprendere uno studio sul sonno in tali pazienti, è stata raggiunta solo negli ultimi anni, infatti pochi e ancora non del tutto completi ,sono i dati riportati in letteratura.

L'obiettivo principale dello studio è quello di indagare sulle caratteristiche del sonno, sui disturbi respiratori in sonno, i movimenti periodici e il sistema vegetativo nel paziente con lesione midollare, per ricercare strategie terapeutiche volte a migliorare la qualità di vita di questi soggetti.

## **2.1 CLASSIFICAZIONE**

La classificazione più recente è quella elaborata dall'Associazione Americana dei Disturbi del Sonno (ICSD-2 Internacional Classification of Sleep Disorders 2<sup>nd</sup> edition – American Academy of Sleep medicine, 2005) nel 2005 come aggiornamento a quella pubblicata nel 1990. Con l'acronimo di ICSD-2 ci riferiremo a partir da ora alla seconda edizione della Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno, la più completa e attuale sui disturbi specifici del sonno. Attenendosi alla struttura di questa nosologia si impostano sette grandi gruppi: insonnia, alterazioni respiratorie, ipersonnia, alterazioni del ritmo circadiano, movimenti anormali, sintomi isolati, varianti normali e parasonnie che raggruppano le ottanta entità diverse definite. Esiste una sintomatologia classica comune a molti di questi disturbi e sintomi frequenti, come la sonnolenza eccessiva che compare reiteratamente nel quadro clinico di molti di essi.

### L'ICSD-2 ha classificato i disturbi del sonno in 8 categorie:

- I. Insonnie: questa categoria include una serie di disturbi del sonno caratterizzata da sonno cronicamente poco ristorativo o di cattiva qualità e da ripetute difficoltà ad addormentarsi e a mantenere il sonno; da ciò risulta scarso rendimento nelle attività durante la veglia.
- II. Disturbi respiratori in sonno comprendono: le apnee centrali nel sonno primarie e secondarie; le apnee ostruttive in sonno; l'ipoventilazione/ipossiemia sonno-relate; altri disordini respiratori in sonno.

- III. Ipersonnie non dovute a disturbi respiratori in sonno: narcolessia con/senza cataplessia; altre ipersonnie. Tale categoria delle ipersonnie comprende disturbi che causano sonnolenza patologica, che può manifestarsi come aumento del numero medio di ore di sonno al giorno o come riduzione della vigilanza dopo il risveglio, con peggioramento delle capacità cognitive e motorie.
- IV. Disturbi del ritmo circadiano: derivano sia da un difetto del sistema regolatorio del ritmo sonno-veglia endogeno (primari), sia dal fatto che questo sistema ha una limitata capacità di adattarsi alle influenze dell'ambiente esterno, che possono influire sul ritmo circadiano (secondari).
- V. Parasonnie: comprendono i disturbi del risveglio (da sonno NREM), parasonnie associate al sonno REM e altre. Questa categoria è costituita da disturbi episodici del sonno, associati a attivazione motoria/vegetativa; i movimenti sono complessi e assumono una connotazione esperienziale per il soggetto, anche se può non esserne cosciente. Anche nei disturbi motori in sonno (VI categoria) vi è sempre un'attivazione motoria, ma è più semplice e finalistica rispetto alle parasonnie.
- VI. Disturbi motori in sonno: caratterizzati da movimenti semplici, stereotipati (come tremori, movimenti ritmici, ripetitivi, mioclonici, a scossa, crampi) che disturbano il sonno.
- VII. Sintomi isolati, varianti apparentemente normali e quadri clinici indeterminati: in questa categoria sono compresi disturbi del sonno che non rientrano nelle altre categorie, poiché non hanno evidenze scientifiche che ci consentano di classificarli come disordini patologici.
- VIII. Altri disturbi sonno-relati: di questa categoria fanno parte tutti quei disturbi del sonno che non rientrano in nessuna delle altre 7 categorie: casi che soddisfano i criteri di più di una categoria, o disturbi di recente insorgenza che successivamente nel corso della vita si definiranno appartenenti a una delle altre 7 categorie, o casi in cui classificare il disturbo in questa categoria può soddisfare la necessità di avere una diagnosi, in attesa di avere i dati a disposizione per definire meglio il disturbo (International Classification of Sleep Disorders 2005).

## **2.2 I DISTURBI RESPIRATORI IN SONNO**

I disturbi respiratori in sonno comprendono secondo l'AASM (Scoring Manual for Sleep and Associated Events) 2007:

- Apnee centrali o ostruttive
- Ipopnee centrali o ostruttive
- respiratory effort related arousal (RERA)
- respiro di Cheyne-Stokes
- ipoventilazione in sonno

### **2.2.1 Sindrome delle apnee morfeiche (OSAS)**

La sindrome delle apnee morfeiche (OSAS) è un disturbo che colpisce circa il 4% della popolazione generale di media età, raggiungendo valori molto più elevati nella popolazione sopra i 60 anni (>20%) (Young et al 1993). Essa è una condizione caratterizzata da ripetuti episodi di occlusione delle vie aeree superiori durante il sonno. Tale sindrome è associata a un complesso di sintomi e di dati oggettivi.

I disturbi più comuni dell'OSAS sono il russamento forte e intermittente, associato a sonno non ristoratore e sonnolenza diurna eccessiva (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) o stanchezza.

L'OSAS può rimanere celata a lungo perché i disturbi respiratori si verificano di notte, ma le conseguenze si riflettono nella compromissione delle funzioni diurne. I partner dei pazienti sono un'utilissima fonte di informazione; essi descrivono come, durante la notte, si verificano preoccupanti arresti della respirazione, suoni come di soffocamento e rantoli stridenti quando la respirazione riprende. Il disturbo ha un decorso molto lento; le attività diurne del paziente si fanno più deboli, finché il paziente non si presenta ad un centro sanitario. Le apnee fanno parte dei cosiddetti "EVENTI"

respiratori nel sonno che secondo L'AASM "Scoring Manual for Sleep and Associated Events" 2007 sono:

- ❖ APNEE
- ❖ IPOPNEE
- ❖ RESPIRATORY EFFORT RELATED AROUSAL (RERA)
- ❖ RESPIRO DI CHEYNE - STOKES
- ❖ IPOVENTILAZIONE IN SONNO

L'APNEA ( Rule VII. 3. A Recommended) viene definita come atti respiratori con riduzione del flusso aereo  $\geq 90\%$ , per almeno il 90% dell'evento, della durata  $\geq 10$  sec; la desaturazione di O<sub>2</sub> e/o Arousal EEG non sono necessari.

Per calcolare la durata degli eventi respiratori si utilizza il seguente criterio: "from nadir precedine the first breath clearly reduced

To

Beginning of the first breath...

1. that approximates baseline breathing amplitude
2. with clear and sustained increase in breath amplitude
3. with 2% resaturation (AASM)

Le APNEE si suddividono in:

- ❖ centrale: che si manifestano senza sforzo respiratorio, dal momento che sono dovute a una perdita dello stimolo ventilatorio a livello centrale
- ❖ mista: quando alla loro insorgenza contribuiscono sia fattori di tipo ostruttivo che centrale.
- ❖ ostruttiva: dovute a un collasso delle prime vie aeree, e associate a uno sforzo respiratorio.

L'IPOPNEA ( 2 criteri Rule VII. 4. A Recommended) è definita come atti respiratori con riduzione del flusso aereo  $\geq 30\%$ , con una desaturazione di O<sub>2</sub>  $\geq 4\%$  per almeno il 90% dell'evento, della durata  $\geq 10$  sec. Non è necessaria la presenza di Arousal all'EEG.

Per formulare una diagnosi di OSAS nell'adulto devono essere considerati i seguenti criteri (ICSD II – 2005):

A. almeno uno dei seguenti sintomi :

- ❖ sonnolenza diurna, stanchezza, sonno non riposante o insonnia
- ❖ risvegli con sensazione di “breath holding, choking or gasping”
- ❖ forte russamento e/o pause respiratorie nel sonno riferite dal partner

PLUS

B. RDI (apnee ostruttive + ipopnee ostruttive + RERA/ora sonno)

$\geq 5$

D. disturbo respiratorio in sonno non altrimenti spiegato da:

altre patologie del sonno, patologie Mediche o Neurologiche, farmaci

PER FARE DIAGNOSI di OSAS:

$A + B + D$

Oppure

C. RDI (apnee ostruttive + ipopnee ostruttive + RERA/ora sonno)

$\geq 15$

D. disturbo respiratorio in sonno non altrimenti spiegato da:

altre patologie del sonno, patologie Mediche o Neurologiche, farmaci

PER FARE DIAGNOSI di OSAS:

$C + D$

CRITERI DI GRAVITA' DELL'OSAS (American Academy of Sleep medicine Task Force Sleep 1999,22(5):667 – 690.

❖ In base al disturbo respiratorio nel sonno

1. Lieve:  $RDI >5 \leq 15$
2. Moderato:  $RDI >5 \leq 30$
3. Grave:  $RDI > 30$

ELEMENTI DA CONSIDERARE PER GIUDICARE LA GRAVITA' DELL'OSAS:

- ❖ numero di apnee/ipopnee/RERA (RDI)
- ❖ ipossia notturna (Tempo sonno  $SaO_2 < 90\%$ )
- ❖ effetto della posizione (RDI supino e fianco)
- ❖ sonnolenza diurna (Scala di Epworth  $>10$ ; Test di vigilanza = MSLT MWT)
- ❖ COMORBIDITA'
  1. ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia
  2. fattori di rischio o malattie cardiovascolari
  3. fattori di rischio o malattia cardiovascolare ictus
  4. sindrome metabolica
  5. patologie ventilatorie

- ❖ TIPO DI PROFESSIONE guidatore professionale , o lavoratore turnista o che richiedono elevati livelli di vigilanza  
pè  
Inoltre, tra i criteri di gravità si devono considerare gli aspetti polisonnografici:

## CRITERI DI GRAVITA' OSAS

### Polisonnografici

- ❖ SAO2 MEDIA dei PICCHI MINIMI di desaturazione
- ❖ SaO2 MINIMA raggiunta nel corso della notte
- ❖ Tempo di sonno trascorso con una SaO2 < 90% e < 80%
- ❖ SaO2 media di tutti i valori ottenuti nel sonno.

## FISIOPATOLOGIA DELL'OSAS

### Sindrome delle resistenza delle vie aeree superiori

La maggior parte delle occlusioni respiratorie nel sonno avvengono nelle aree di tessuto molle delle vie aeree superiori.

Le dimensioni delle vie aeree superiori faringee dipendono dall'equilibrio delle forze tra i muscoli dilatatori delle vie aeree superiori, che ne mantengono la pervietà, e la pressione intraluminale faringea negativa creata durante l'espansione toracica per l'inspirazione.

Anche i fattori scheletrici sono importanti, in quanto la pervietà delle vie aeree superiori necessita della coordinazione dei relativi muscoli dilatatori e dei muscoli inspiratori.

Durante il sonno, anche la fase (sonno REM rispetto a sonno non – REM), influenza la pervietà delle vie aeree superiori.

Secondo il principio di Bernoulli, il restringimento di un segmento in cui il flusso d'aria viene mantenuto costante causa un aumento di velocità del flusso stesso in quel segmento.

Essa fa diminuire la pressione intraluminale e restringe ulteriormente il segmento favorendo il collasso delle vie aeree superiori; la mancanza di coordinazione

tra i muscoli inspiratori e dilatatori delle vie aeree superiori porta all'occlusione di queste ultime durante il sonno.

E' stato dimostrato che, all'atto dell'addormentamento, negli uomini adulti vi è un aumento della resistenza dovuto a una riduzione del tono muscolare delle vie aeree superiori. Tale aumento della resistenza delle vie aeree superiori sembra non avere alcune conseguenze.

Nei russatori, tuttavia, ciascun episodio di russamento comporta un ulteriore aumento della resistenza. Per combatterla molti soggetti, sono in grado di aumentare lo sforzo inspiratorio.

In altri casi, i muscoli dilatatori delle vie aeree superiori non sono in grado di opporre una pressione faringea intraluminale negativa sufficiente a mantenere la ventilazione minuto e il normale scambio di gas. In questi casi, lo sforzo inspiratorio aumenta.

L'aumento degli sforzi inspiratori corrisponde al restringimento delle vie aeree superiori, dal momento che i muscoli dilatatori delle vie aeree superiori non sono in grado di controbilanciare correttamente la pressione inspiratoria negativa.

In sintesi l'occlusione parziale o totale delle vie aeree superiori è correlata allo sviluppo di una maggiore pressione subatmosferica intratoracica durante l'inspirazione. Questa pressione subatmosferica è trasmessa alla regione faringea, creando una sorta di "aspirazione" sui tessuti molli, i quali costituiscono gran parte delle vie aeree faringee. Per prevenire l'ostruzione, vengono attivati riflessi specifici almeno 500 msec prima che abbia inizio l'inspirazione per attivare la contrazione dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori in opposizione alla pressione intratoracica subatmosferica,.

Durante il sonno molti muscoli dilatatori delle vie aeree superiori sono dotati di una forza contrattile molto minore di quella del diaframma. Sono interessati particolarmente i muscoli genioglosso genioidio. Questa alterazione fisiologica favorisce lo sviluppo di una resistenza inspiratoria anomala nelle vie aeree superiori, che può dar luogo a un'occlusione parziale o totale.

I fattori neurali relativi alle variazioni di stato dalla veglia al sonno, come pure la transizione tra le varie fasi del sonno, svolgono un ruolo aggiuntivo rispetto alle considerazioni anatomiche sull'origine dell'OSAS. Durante il sonno, il contributo dello stato di veglia all'impulso ventilatorio viene perso. Questo stimolo della veglia consiste in fattori che non dipendono da componenti metaboliche e volontarie. Si ritiene che con l'addormentamento, si verifichi nel midollo l'integrazione autonoma dell'omeostasi acido – base e dell'ossigeno. Gli impulsi che giungono a questo sito regolatore



includono i chemorecettori periferici per PCO<sub>2</sub> e PO<sub>2</sub>, i chemorecettori centrali per pH e Pco<sub>2</sub> e i recettori di stiramento a livello polmonare, della parete toracica e delle vie aeree superiori.

Le risposte ventilatorie all'ipercapnia e all'ipossia diminuiscono in tutti gli stadi di sonno, con riduzioni più intense che si verificano in genere durante il sonno REM più che nel sonno non-REM. La riduzione del tono muscolare correlata al sonno REM responsabile dell'alterazione della meccanica toracoaddominale con distorsione della parete toracoaddominale viene ulteriormente accentuata dall'obesità.

Durante il sonno, PO<sub>2</sub>, Vt (tidal volume) e ventilazione per minuto diminuiscono, mentre la PCO<sub>2</sub> aumenta di 2 – 6 mm di Hg. Queste variazioni sono attribuite al reset del set – point del biossido di carbonio (CO<sub>2</sub>) e a una depressione dell'impulso ventilatorio per un determinato livello di PCO<sub>2</sub> rispetto allo stato di veglia. Con l'addormentamento, si riduce la sensibilità del set – point di CO<sub>2</sub> centrale ai chemorecettori periferici. Questo porta a un'apnea centrale o alla riduzione dello sforzo diaframmatico e alla riduzione del Vt (ipopnea centrale), che determina l'aumento della PCO<sub>2</sub>. Se a ripresa della respirazione induce ostruzione tramite il meccanismo di asincronia, si può verificare un breve arousal, il quale riporta la PCO<sub>2</sub> al set – point della veglia e aumenta la ventilazione.

### **2.2.2 Apnee centrali durante il sonno (CSA) (Ebinger M. et al 2009, Yumino D et al 2008)**

Le apnee centrali sono rappresentate da una ripetitiva cessazione o riduzione del flusso aereo dovuta a una perdita dello stimolo centrale alla ventilazione. Pertanto i muscoli coinvolti nella ventilazione non ricevono l'impulso necessario alla loro contrazione e di conseguenza la ventilazione risulta compromessa. Le apnee centrali si distinguono quindi da quelle ostruttive per l'assenza dello sforzo respiratorio.

Una variante particolare di apnea centrale è costituita dal respiro di Cheyne-Stokes. Quest'ultimo mostra un caratteristico pattern dei volumi correnti in crescendo-decrescendo che termina con un'apnea. Infatti alla fase di iperventilazione fa seguito, a causa dell'ipocapnia che viene a crearsi, una progressiva riduzione dei volumi respiratori, fino alla completa cessazione della ventilazione. Viene così a crearsi un

accumulo di  $\text{CO}_2$  che stimola nuovamente la ventilazione e così via in un alternarsi periodico di fasi di iperventilazione e ipoventilazione/apnea.

La frequenza delle apnee centrali nella popolazione generale è poco nota, ma sembrano essere più frequenti nei maschi anziani. Anche i pazienti con scompensi cardiaco, soprattutto se grave, e quelli colpiti da stroke mostrano un'aumentata incidenza di apnee centrali durante il sonno.

I meccanismi responsabili delle apnee centrali non sono ancora del tutto compresi, ma l'alterazione principale sembra risiedere nell'instabilità dei centri di controllo respiratorio del tronco encefalico. Infatti la soglia di apnea, ovvero il valore di  $\text{PaCO}_2$  al di sotto del quale cessa lo stimolo ventilatorio, risulterebbe innalzata nei pazienti che sviluppano apnee centrali. Contemporaneamente i valori di  $\text{PaCO}_2$  risultano ridotti a causa dell'iperventilazione, spesso indotta dallo scompenso cardiaco associato alle CSA. Viene così a verificarsi una situazione in cui i valori di  $\text{PaCO}_2$  si trovano al di sotto della soglia. Poiché il principale stimolo alla ventilazione durante il sonno è rappresentato proprio dai livelli di  $\text{PaCO}_2$ , si comprende perché tale alterazione risulti così determinante.

Come detto, può esserne responsabile uno scompenso cardiaco, che a causa della congestione polmonare favorisce l'iperventilazione, oppure l'ischemia a carico dei centri del respiro, che altera il loro funzionamento.

Anche per le CSA è stato proposto un ruolo come fattori di rischio cardiovascolare. Infatti è stato osservato come durante le fasi apnea/ipopnea si verifichi un'attivazione del sistema simpatico, con effetti negativi su pressione arteriosa, frequenza cardiaca e altri parametri cardiovascolari, similmente a quanto avviene durante le OSA. Ancora in analogia con le OSA, tali alterazioni tenderebbero a cronicizzare, venendo mantenute anche durante la veglia. Tuttavia è ancora piuttosto dibattuto il reale significato di tali osservazioni, dal momento che le patologie cardiovascolari sembrano essere la causa principale delle CSA; pertanto la peggior prognosi dei pazienti con CSA potrebbe essere attribuita semplicemente a una patologia cardiovascolare di base più grave, in grado di determinare la comparsa di CSA.

Resta ancora piuttosto dibattuta la necessità e il tipo di trattamento ottimale per le CSA. Attualmente si può ottenere un miglioramento del disturbo trattando lo scompenso cardiaco che spesso ne è alla base, oppure ricorrendo alla CPAP, tuttavia con risultati meno soddisfacenti rispetto a quelli ottenuti nel trattamento delle OSA.

## **2.3 DISTURBI MOTORI IN SONNO**

La Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno comprende fra i disturbi motori in sonno:

- Sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS);
- Movimenti periodici degli arti durante il sonno (Periodic Limb Movement Sleep Disorder, PLMD);
- Crampi agli arti sonno-relati;
- Bruxismo sonno-relato;
- Disturbi di movimento ritmici sonno-relato;
- Disturbi del movimento sonno-relati da farmaci o sostanze;
- Disturbi del movimento sonno-relati da condizioni mediche.

### **2.3.1 movimenti periodici degli arti durante il sonno**

PLMD fa parte secondo l'ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders) dei disturbi motori in sonno. Da uno studio europeo (Ohayon MM et al 2002) condotto mediante interviste telefoniche a 18980 individui, di età fra i 15 e i 100 anni, di Gran Bretagna, Germania, Italia, Portogallo e Spagna, è emersa una prevalenza della PLMD del 3,9%. I movimenti periodici degli arti durante il sonno non sono comuni sotto i 50 anni, mentre il picco di prevalenza è al di sopra dei 65 anni. Nell'età pediatrica la prevalenza del PLMD è del 11,9% ed è fortemente associato all'iperattività con deficit di attenzione e OSAS. (Stiasny K et al 2002) PLMD è associato a RLS e altri disturbi del sonno e patologie mediche, neurologiche e psichiatriche.

### **Fisiopatologia**

L'esatta fisiopatologia del PLMD non è nota. Vi sono diverse ipotesi a riguardo. La presenza del PLMD nei pazienti con lesione midollare completa suggerisce un'origine midollare del disturbo o la mancanza di inibizione dei riflessi spinali da parte del sistema piramidale o dei centri superiori. (Bara-Jimenez W. et al 2000), La risonanza magnetica funzionale ad alta risoluzione suggerisce che il nucleo rosso e il sistema reticolare del

mesencefalo, sono coinvolti nella generazione del PLMD nei pazienti con RLS. (Bucher SF et al 1997). Indagini PET hanno evidenziato l'ipofunzione dopaminergica presinaptica nigrostriatale nei pazienti con PLMD e RLS. (Ruottinen HM et al 2000). Queste osservazioni suggeriscono che i PLMs e la RLS possono essere considerate manifestazioni cliniche di una stessa disfunzione del sistema nervoso centrale. Infatti è anche vero che quasi tutti i farmaci efficaci nella RLS, lo sono anche nei PLMs. Gli studi con la SPECT condotti fra pazienti affetti da PLMD e Parkinson's Disease hanno mostrato la perdita di fibre nervose dopaminergiche striatali. (Happe S, Pirker W et al 2003).

I movimenti periodici degli arti durante il sonno sono classicamente descritti come un'estensione ritmica dell'alluce e una dorsiflessione della caviglia, associati alla flessione, occasionale, del ginocchio e dell'anca. Di solito i movimenti sono bilaterali, ma possono essere unilaterali e alternati. Il PLMD è insolito durante la veglia. Tali movimenti ripetitivi possono non essere notati per anni. I pazienti sintomatici riferiscono insonnia o eccessiva sonnolenza diurna. La presenza di tali sintomi è essenziale per porre diagnosi di PLMD secondo l'American Academy of Sleep Medicine (International Classification of Sleep Disorders, AASM 2005).

La polisonnografia è indispensabile per porre diagnosi di PLMD. Viene registrato l'EMG dei muscoli tibiali anteriori di entrambi gli arti inferiori. Secondo le recenti indicazioni pubblicate nel 2007 dall'American Academy of Sleep Medicine (AASM) su the AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, i PLMs sono quei movimenti consecutivi che si presentano, almeno in una serie di quattro, della durata di 0,5-10 secondi, con un'ampiezza di almeno 8  $\mu$ V, al di sopra dell'attività EMG di base, e che sono separati tra loro da intervalli di 5-90 secondi (AASM, 2007).

La severità di questo disturbo viene valutata in PLM index (numero di movimenti per ora di sonno).

I PLMs sono spesso legati agli arousal EEG, quindi si valuta anche l'indice PML-arousal (numero di PLMs nel sonno che sono associati ad un arousal per ora di sonno di registrazione).

A seconda del numero di PLM index la patologia viene considerata:

- lieve se sono tra 5 e 25
- moderata tra 25 e 50
- grave se sono più di 50.

Le indicazioni dell'ultima versione della classificazione internazionale dei disturbi del sonno propongono di considerare come patologico nell'adulto un indice di PLMs per ora di sonno maggiore di 15.

### **Classificazione**

Esistono due tipi di PLMs:

- Idiopatici: si presentano in genere con un picco tra mezzanotte e le tre del mattino, per poi ridursi progressivamente.
- Secondari: associati a RBD nel 70% (disturbo comportamentale in fase REM), RSBD nel 20%-30% (disturbi respiratori durante il sonno) a narcolessia nel 45%-60%, Corea di Huntington, Sclerosi laterale amiotrofica, lesioni midollari, neuropatia periferica, assunzione di antidepressivi (TCAs e IMAO). In questo caso tendono ad avere una distribuzione omogenea nel corso della notte.

## **CAPITOLO 3:LA LESIONE MIDOLLARE**

### **3.1 LA LESIONE MIDOLLARE - DEFINIZIONE:**

la lesione midollare rappresenta una delle più drammatiche patologie che possano colpire l'uomo, a causa delle gravi disabilità che ne conseguono e, soprattutto, per la drastica repentinità che quasi sempre caratterizza l'esordio delle stesse dovuta all'evento lesivo.

Il midollo spinale è protetto dalla colonna vertebrale e dai tessuti molli circostanti. Il punto debole in conseguenza di un trauma è rappresentato dagli eccessivi movimenti di flessione che si verificano soprattutto nei segmenti di passaggio dal tratto più rigido della colonna (cioè la porzione toracica per la presenza delle coste) e quello più mobile (porzione lombare). Oltre a questo, anche il tratto cervicale craniale presenta ampio grado di flessibilità. Una lesione traumatica alla colonna può causare sub – lussazione o lussazione vertebrale o frattura ossea con lacerazione delle meningi e del neuroparenchima. Nel midollo spinale la lesione è definita aperta se vi è lacerazione della dura madre.

Gli insulti traumatici in base all'origine possono essere distinti in traumi esogeni o estrinseci e in traumi endogeni o intrinseci. I traumi esogeni sono determinati da sub –

lussazioni, lussazioni e fratture vertebrali o da penetrazione di corpi contundenti. Le forme traumatiche endogene possono essere conseguenti a numerose cause quali:

- Protrusione ed estrusione del disco intervertebrale;
- Malformazioni vertebrali;
- Emivertebre;
- Instabilità vertebrale congenita C1-C2 nelle razze toy;
- “wobbler syndrome”;
- sindrome della cauda equina ( stenosi lombo – sacrale);
- discospondilite;
- spondilosi deformante-anchilosi vertebrale;
- ossificazione durale;
- ipertrofia dei legamenti;
- fratture patologiche dovute ad osteomieliti, osteodistrofie o neoplasie;
- lesioni extradurali occupanti soazio;
- cisti aracnoidee;
- lacerazione traumatica della dura madre spinale.

Gli eventi traumatici provocano fenomeni compresivi e concessivi ( o contusivi) sul midollo spinale. Ad esempio nell’estrusione discale l’entità della compressione è determinata dalla massa del nucleo estruso, dal rapporto tra il diametro del canale vertebrale ed il diametro del midollo spinale ( molto più grande nel tratto cervicale che nel tratto toracico e lombare craniale) e il grado di disidratazione a carico del disco degenerato; questo perché il processo di degenerazione condroide comporta perdita di acido ialuronico la cui funzione è quella di trattenere molecole d’acqua.

Di conseguenza i nuclei dei dischi in uno stadio più avanzato di degenerazione sono maggiormente disidratati e una volta estrusi nel canale spinale si imbibiscono marcatamente provocando un maggior effetto compressivo. La concussion è proporzionale alla forza ( velocità X massa) con cui il disco estruso colpisce il midollo spinale.

La compressione e la concussion singolarmente o associate sono quindi responsabili del danno lesivo primario. Le lesioni midollari possono variare da un danno minimo, che comporta una minima e temporanea disfunzione, fino alla lacerazione, schiacciamento o trattamento del neuroparenchima con disfunzione grave e spesso permanente.

Conseguentemente al danno primario, che è quindi di tipo meccanico o vascolare, si instaurano fenomeni sistemici, locali, cellulari e biochimici che nell'insieme determinano complesse alterazioni biochimiche e patologiche che esitano in un'ulteriore compromissione funzionale ed alterazione strutturale del midollo spinale. Questi eventi si sviluppano progressivamente dopo l'evento traumatico e sono responsabili del danno lesivo secondario.

Una drammatica complicanza a seguito di un trauma spinale, di un'estrusione discale o anche successivamente alla decompressione chirurgica, è rappresentata dalla mielomalacia progressiva emorragica. La lesione è caratterizzata da emorragia ascendente o discendente dal sito lesivo iniziale e coinvolge l'intero parenchima del midollo spinale. La patogenesi non è conosciuta, ma si ipotizzano fenomeni di grave compromissione del microcircolo che esitano in infarto emorragico.

### **Lesioni Istologiche:**

quindici minuti dopo l'insulto traumatico si osservano petecchie emorragiche nella sostanza grigia e la sostanza bianca assume un aspetto edematoso. L'edema aumenta nelle ore successive e si estende anche nelle zone limitrofe. La pia madre, essendo relativamente anelastica, impedisce al tessuto midollare edematoso di espandersi e la pressione che si genera conseguentemente riduce ulteriormente il flusso ematico. Nei casi più gravi si può osservare necrosi emorragica del midollo spinale entro 24 – 48 ore dal trauma nell'ambito della quale si svilupperanno cavitazioni ben delimitate. A partire dalla quarta ora dopo il trauma, si possono osservare fenomeni di assonotomia e degenerazione della guaina mielinica. In seguito avviene degenerazione dei neuroni, iperplasia e ipertrofia degli astrociti e della microglia e apoptosi degli oligodendrociti. Dopo un'ora l'estensione della lesione è limitata alla zona di sezione e si osserva la presenza di eritrociti ed alcuni neutrofili e l'attivazione della microglia circostante.

Dopo 3 ore le cellule gliali sono numericamente diminuite e i neuroni intorno al sito lesionale mostrano microvacuolizzazioni citoplasmatiche dovute al rigonfiamento dei mitocondri alle quali segue vacuolizzazione perinucleare conseguente al rigonfiamento anche dei processi astrocitari; numerosi granulociti neutrofili sono presenti all'interno dei vasi.

Dopo 6 ore si osserva infiltrazione di neutrofili nel neuroparenchima e progressiva eosinofilia del citoplasma dei neuroni con scomparsa della sostanza di Nissl, picnosi nucleare e mancata visualizzazione del nucleolo.

Dopo 12 ore la maggior parte delle cellule che mostravano alterazioni morfologiche (8 neuroni e glia) scompaiono, portando ad un ampliamento della lesione con concomitante interruzione della barriera emato – spinale che si estende oltre il sito della lesione iniziale. Il numero dei neutrofili è ulteriormente aumentato e raggiunge il massimo dopo 24 ore, infiltrando anche il tessuto apparentemente integro fino alla distanza di 200 microm.

Dal secondo giorno dopo il trauma si osserva una graduale sostituzione dei neutrofili da parte di macrofagi che fagocitano gli elementi cellulari danneggiati, promuovono la degenerazione walleriana, avviano la neo-angiogenesi e la riparazione tissutale.

Dopo 2 settimane avviene la ricostituzione dell'integrità della barriera emato -spinale. La microglia attivata ed i macrofagi tendono a scomparire progressivamente e al loro posto si sostituisce tessuto cicatriziale formato da astrociti, fibroblasti e cellule meninge. Dalla settimana seguente in poi, per fenomeni tossici legati da una parte alle sostanze liberate dalle cellule lese e al passaggio di metabolici attraverso la barriera emato- spinale danneggiata, dall'altra a fattori meccanici dovuti all'edema e alla retrazione cicatriziale, è possibile la formazione di cavità cistiche (siringomieliche) che frequentemente si trovano in comunicazione con il canale centrale (idrosiringomieliche). Il fenomeno della rimielinizzazione ha inizio in questo periodo, mentre tutti i processi sopradescritti si completano all'incirca dopo 3 mesi dalla lesione traumatica spinale.

Diversamente dalle lesioni traumatiche acute, i fenomeni compressivi cronici o ricorrenti a carico del midollo spinale, come ad esempio le protrusioni discali o le spondilopatie, non determinano emorragia e necrosi. In questi casi si può osservare perdita dei motoneuroni per episodi ischemici intermittenti e conseguente degenerazione walleriana delle radici dei nervi, ma più frequentemente perdita di assoni, astrocitosi e infine atrofia del midollo. Talvolta si osserva demielinizzazione senza perdita di assoni. Inoltre, si assiste a fibrosi delle meningi e fibrosi pervasale. In sintesi, mentre i vasi della sostanza grigia midollare sembrano essere gli elementi più sensibili all'azione di un trauma acuto, la compressione cronica comporta soprattutto alterazioni a carico degli assoni mielinizzati.

### **Patogenesi:**

la morte dei neuroni e delle cellule gliali si osserva già nelle prime fasi del processo post – traumatico acuto e non è imputabile al ruolo svolto dalle sole cellule infiammatorie.



Il fenomeno deve invece essere interpretato come la conseguenza degli eventi che caratterizzano il danno secondario. I principali fattori implicati nella patogenesi del danno secondario possono essere suddivisi in sistemici e locali.

Fattori sistemici: ipotensione, ipossia, ipercapnia, ipertermia, anemia, squilibri elettrolitici.

Fattori locali: ischemia, produzione e/o rilascio di sostanze neurotossiche ( glutammato, calcio, radicali liberi, endorfine, ossido nitrico).

La sostanza grigia è ritenuta più vulnerabile al danno ischemico a causa di un maggiore fabbisogno energetico metabolico. A seguito del trauma spinale acuto si assiste ad una riduzione della pressione arteriosa e della gittata cardiaca come conseguenza dello shock neurogeno; è stato inoltre osservato che nel cane un danno acuto al SNC può causare ischemia miocardica. Gli altri fattori sistemici possono condizionare in senso negativo l'evoluzione del processo post – traumatico.

- Fattori locali

#### Ischemia:

A seguito di un trauma midollare è stato dimostrato che nella sostanza grigia il flusso si riduce da 40-50 ml/100 g di tessuto a meno di 20 ml/100 g entro le prime 2 ore. Limitandosi alla considerazione del solo meccanismo ischemico, il danno secondario è stato denominato infatti “necrosi ischemica progressiva”.

Dopo un trauma spinale con lesione midollare avvengono sia effetti locali, sia effetti sistemici che compromettono la perfusione del midollo. Gli effetti locali a livello del microcircolo consistono in: a) rottura dei piccoli vasi e conseguenti microemorragie; b) formazione di microtrombi ( aggregazione piastrinica, trombociti A2); c) vasospasmo; d) insufficienza dei meccanismi di autoregolazione vascolare.

La rottura dei piccoli vasi perforanti, dovuta al trauma, è responsabile delle emorragie nella sostanza grigia osservabili entro i primi 30 minuti dalla lesione. Considerando la vascolarizzazione spinale, l'interruzione dei rami centrifughi dell'arteria sulcale comporta, oltre all'emorragia nella sostanza grigia, l'ischemia della porzione più interna della sostanza bianca e della zona spartiacque.

Il vasospasmo si instaura per diversi meccanismi patogenetici tra i quali: a) la reattività diretta della parete vasale all'insulto meccanico; b) una stimolazione neurogena; c) un'insufficienza endoteliale con minor produzione di fattori vasodilatatori (ossido nitrico); d) l'accumulo di sostanze attive locali come la noradrenalina.

La perdita della capacità di autoregolazione del flusso ematico spinale, che in condizioni di normalità garantisce un flusso costante per un ampio intervallo di pressione arteriosa, assume una particolare gravità se si considera la frequente ipotensione e la riduzione della gittata cardiaca nei soggetti traumatizzati.

### Produzione e/o rilascio di sostanze neurotossiche

#### *Danno da radicali liberi:*

un radicale libero è una qualsiasi molecola, atomo o gruppo di atomi con un elettrone spaiato nell'orbitale esterno che è responsabile della sua estrema reattività chimica. I cosiddetti radicali liberi dell'ossigeno (ROS) sono rappresentati dall'anione superossido, dal perossinitrito e dal radicale ossidrilico. I ROS si accumulano in abbondanza nel tessuto midollare sin dai primi momenti dopo il trauma. Essi originano da diversi processi: dal metabolismo dell'acido arachidonico e da quello ossidativo dei granulociti neutrofili essudati, dall'autoossidazione catecolaminergica, dalla rapida deplezione locale di agenti antiossidanti, dalla liberazione locale di ioni metallici catalitici e dall'attivazione incontrollata della xantinaossidasi alla base della teoria del danno da riperfusione.

Secondo questa ipotesi, durante la fase ischemica locale iniziale, la xantina deidrogenasi, un enzima normalmente implicato nel metabolismo energetico cellulare, subisce un processo di trasformazione proteolitica in xantina ossidasi; questa trasformazione fa sì che essa utilizzi ossigeno come cofattore per la sua attività catalitica. Al momento della riperfusione e al conseguente contatto dell'endotelio con il sangue ossigenato, vengono generate quindi grandi quantità di ROS.

I radicali liberi producono un danno dei neuroni e dell'endotelio con la perossidazione dei lipidi e la relativa destrutturazione delle membrane che porta a morte delle cellule. Di conseguenza la perossidazione subisce una riduzione e la barriera emato – spinale viene lesa. I radicali liberi provocano un danno maggiore in presenza di ioni Fe che sono abbondanti a livello delle emorragie nella sede della lesione. Il danno della membrana mitocondriale determina la progressiva deplezione di ATP con insufficienza di tutti i

meccanismi omeostatici intracellulari ATP –dipendenti e, infine, morte cellulare. I ROS sono anche responsabili dell'attivazione di fattori nucleari responsabili della trascrizione di numerosi citochine ed enzimi propri della flogistica tissutale come  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN}\gamma$  e la ossido – nitrico sintasi inducibile ( iNOS).

#### *Danno dai derivati della cascata dell'acido arachidonico*

I fosfolipidi rilasciati dalle membrane distrutte costituiscono il substrato per la ciclossigenasi e la lipoossigenasi, due enzimi responsabili della cosiddetta cascata dell'acido arachidonico. Questa via catalitica produce prostaglandine, prostacicline, trombossano e leucotrieni i quali, rilasciati localmente nel tessuto lesso, hanno un ruolo nella vasocostrizione e nella chemiotassi neutrofila oltre ad esercitare un potente effetto proinfiammatorio.

#### *Danno da glutammato:*

la concentrazione extracellulare del glutammato, in condizioni fisiologiche intorno a 0.6 micromoli/L, è neurotossica quando raggiunge valori superiori a 2 micromoli/L. Nel tessuto midollare lesso, immediatamente dopo il trauma, si rinengono concentrazioni extracellulari tossiche di glutammato, sia per un suo aumentato rilascio, dovuto all'alterato potenziale transmembrana neuronale, sia per una sua ridotta ricaptazione, determinata dall'insufficienza dei meccanismi ATP- dipendenti. La tossicità del glutammato si esplica attraverso la sua azione sia sui recettori NMDA che sui recettori metabotropici, i quali con meccanismi diversi determinano direttamente un aumento di calcio all'interno della cellula che modula l'attività di vari enzimi calcio – dipendenti, compreso nNOS.

#### *Danno da calcio:*

l'aumento del calcio intracellulare viene considerato la via finale comune della morte cellulare. L'elevata concentrazione dello ione  $\text{Ca}^{2++}$  crea una sovrastimolazione degli innumerevoli processi enzimatici nei quali è coinvolto ( crescita e differenziazione cellulare, esocitosi, potenziali d'azione, trasmissione sinaptica).

### **3.2 EZIOLOGIA DELLE LESIONI MIDOLLARI**

Le mielolesioni possono essere suddivise in due grandi gruppi eziologici: mielolesioni traumatiche e non traumatiche; le prime conseguono ad una acuta variazione delle dimensioni del canale midollare a causa di una forza estrinseca, le seconde esprimono il risultato di una patologia vascolare, tumorale, displasica, flogistica e iatrogena che con varia sequenza temporale colpisce il contenuto e/o il contenente rachideo. La elevata incidenza di traumi da traffico (53,8%), correlata alla età media di maggiore insorgenza, adolescenziale giovanile, induce a riflettere su improcrastinabili azioni di prevenzione.

Fra le cause di lesioni midollari vi sono quindi:

- traumi spinali;
- mielopatie non traumatiche.

Cause comuni di mielopatia non traumatica:

- compressive: spondilosi cervicale e toracica, tumori, anomalie dello sviluppo, ascessi extradurali, ematomi;
- vascolari: malformazioni artero-venose, emorragie extradurali, dissezione aortica, occlusione arteria spinale;
- infiammatorie: sclerosi multipla, infezioni (TBC, sifilide, piogeni...), postinfettive, altre cause (sarcoidosi, m. Bechet);
- iatrogene: anestesia spinale, chirurgia spinale o aortica, mielografia e radiazioni.

Le mielopatie non traumatiche possono avere insorgenza acuta, subacuta o subdola. Quando l'insorgenza è subacuta predomina la spasticità e manca la fase di shock spinale. Mentre quando l'esordio è acuto, la presentazione clinica (shock spinale) è spesso simile a quella delle lesioni traumatiche acute. Anche nelle mielopatie non traumatiche, come nei traumi spinali, le manifestazioni cliniche si presentano con quadri sindromici diversi a seconda della sede, dell'estensione e della natura delle varie lesioni.

#### **3.2.1 Danno midollare – meccanismo**

Un fattore predisponente è la stenosi del canale nel distretto su cui si esprime il trauma: osteofitosi, protrusioni discali, ipertrofia dei legamenti gialli, congenite riduzioni dei diametri del canale, (Hancock, Adams, Logue) specie nei segmenti midollari cervicale e

lombare ove è fisiologico il rigonfiamento midollare. Movimenti nei tre piani dello spazio conducono a una variazione fisiologica dei diametri senza che il midollo subisca danni; una forza esterna che sollecita le strutture capsulari, legamentose, muscolari e ossee di protezione del canale rachideo oltre le loro intrinseche proprietà di resistenza, può determinare la lesione del midollo spinale sia con meccanismo diretto che indiretto. Il 10-14% delle fratture e dislocazioni vertebrali comporta mielolesioni (Riggins RS et al 1977) se a sede cervicale nel 40% dei casi, se a sede toracica nel 10%, se nella giunzione toraco-lombare nel 4% dei casi. Le fratture di C1, C2 e C3 solo nel 5% dei casi sono associate a mielolesione perché il diametro del canale è notevolmente superiore a quello del midollo, sono frequentemente fatali perché superiori al livello di origine della innervazione del diaframma (Heppenstall R et al 1980, Steel H. et al 1968).

Da C3 a C7 c'è una correlazione fra il meccanismo del trauma, il tipo di frattura e la probabilità di deficit neurologici. Con un trauma da pura flessione o estensione usualmente non si realizza deficit neurologico (Holdsworth F. et al 1970) perché l'apparato osteo-legamentoso è in grado di proteggere dissipando l'energia traumatizzante: il risultato è una frattura da compressione della porzione anteriore del corpo vertebrale nei traumi da pura flessione, mentre in quelli da pura estensione si produce la rottura del legamento longitudinale anteriore con possibilità di frattura da avulsione della porzione antero superiore del corpo vertebrale e relativo risparmio del complesso legamentoso posteriore (Roaf R. et al 1980).

La rotazione, combinata alla flessione, è più distruttiva sulla colonna poiché la componente rotazionale rompe il complesso legamentoso posteriore o produce frattura degli elementi posteriori vertebrali: la componente flessoria, così senza freni, causa una dislocazione anteriore di una o di entrambe le faccette articolari, o una "tear drop" frattura (Schneider R et al 1956), occupando con materiale osseo il canale midollare con conseguente danno midollare, mentre fratture da compressione dovute a un carico assiale (esempio nei tuffi) realizzano il medesimo danno proiettando nell'interno del canale frammenti ossei dovuti allo scoppio del corpo. La sindrome centromidollare (Schneider R. et al 1954), è mediata da meccanismo vascolare innescato dal trauma e conduce a una necrosi centromidollare con relativo risparmio dei territori midollari più periferici: per la topografia del tratto corticospinale che dispone più superficialmente le fibre di pertinenza degli arti inferiori e per la maggiore vulnerabilità a insulti ipossici della sostanza grigia centromidollare, si realizza un maggior deficit motorio agli arti

superiori rispetto agli inferiori. Le fratture lussazioni del tratto toracolumbare sono simili per modalità, stabilità e probabilità di danno midollare a quelle cervicali, tuttavia alcuni meccanismi sono peculiari di questo segmento. La frattura di Chance è conseguenza di una forza distruttiva che causa lesioni estese dal corpo vertebrale ai peduncoli ed agli elementi dell'arco posteriore; è tipica di traumi automobilistici particolarmente violenti allorché è indossata una singola cintura di sicurezza in "diagonale": si realizza attraverso un meccanismo di flessione rotazione della porzione superiore del tronco. La coesistenza di forze con componente da taglio o di traslazione conduce a una rottura del complesso legamentoso spostando una vertebra sull'altra (Ferguson R. et al 1984).

Le lesioni meccaniche del rachide non sempre comportano una interruzione del midollo spinale che apparentemente mantiene la sua continuità; nella zona di impatto si realizzano importanti fenomeni vasomotori cui possono conseguire zone di ischemia e necrosi midollare più o meno estese. Neurotrasmettitori liberati in abnorme quantità in seguito al trauma all'interno del midollo contribuiscono a mantenere lo stato di sofferenza midollare con meccanismo vasogenico nelle ore immediatamente successive al trauma. Una lesione spinale può essere considerata come espressione di una patologia degenerativa del Sistema Nervoso Centrale scatenata dal trauma: in questa ottica la lesione midollare consegue a effetti vascolari (Won et al 2002, Yuan and Yanker 2002, Sattler and Tymianski 2000), a effetti citotossici (Grillner et al.1998, Farooqui and Horrcoks 1998, Matute et al 2001, Beattie 2004), ad alterate risposte immunitarie (Popovich and Jones 2003, Hauben and Schwartz 2003, Meisel et al 2005), con uno scatenarsi di eventi progressivamente ingravescenti nell'arco di tempo compreso da pochi minuti a numerosi giorni dopo il trauma (Schwab et al 2006). Queste ipotesi aprono prospettive nella cura in fase acuta delle lesioni spinali (Tator CH et 1991).

### **3.2.2 EPIDEMIOLOGIA DELLA LESIONE MIDOLLARE**

La lesione midollare colpisce con maggior frequenza giovani adulti, prevale nel sesso maschile, la localizzazione cervicale è di più frequente riscontro rispetto alle dorso lombari, e consegue primariamente a eventi traumatici.

L'incidenza varia in rapporto ai Paesi, negli U.S.A. è di 55 nuovi casi all'anno/1 milione di abitanti, 35/1 milione all'anno di questi sopravvivono al punto da poter essere ospedalizzati, la prevalenza dei soggetti mielolesi viventi è stimata tra 500 e 900/1 milione di abitanti

(Stover SL et al 1986), l'età media è 29,7anni, la mediana 25 e la moda 19 anni, i maschi rappresentano l'80% delle mielolesioni, 80% dei mielolesi ha età inferiore a 40 anni, l'estate e il fine settimana sono le epoche di maggiore insorgenza, 75% sono di origine traumatica, 25% di origine non traumatica.

In altri Paesi la incidenza per milione di abitanti risulta la seguente:

Australia 15,7

Francia 12,7

Germania 13,0

Giappone 27,1

Norvegia 16,5

Svizzera 13,4

Una metanalisi su 17 studi pubblicati fra il 1995 e il 2006 relativi all'epidemiologia delle lesioni midollari in tutto il mondo riportava che l'incidenza delle SCI a partire dal 1977 era compresa fra 10.4 e 83 per milione di abitanti per anno. Un terzo dei pazienti con SCI era tetraplegico e il 50% aveva una lesione completa. L'età media dei pazienti era di 33 anni e il rapporto maschi/femmine era di 3,8/1. I dati rilevavano che l'incidenza e la prevalenza di SCI non era sostanzialmente cambiata negli ultimi 30 anni, mentre nel corso degli ultimi decenni, si rilevava una più alta prevalenza di tetraplegici e lesioni complete. (Wyndaele M. et al 2006).

Secondo uno studio su 220 pazienti con SCI, il 39% aveva una SCI non traumatica (stenosi spinale 54%, tumori 26%) e il 61% aveva una lesione midollare post-traumatica. I soggetti con mielopatia non traumatica avevano mediamente un'età più avanzata, erano in prevalenza di sesso femminile, paraplegici e con SCI incompleta. (McKinley WO et al 1999). Al primo posto fra le cause più frequenti di traumi spinali sono gli incidenti stradali (36-57%), seguiti dagli incidenti in casa o sul lavoro (22-37%) e dagli incidenti sportivi (8-30%, soprattutto i tuffi). (Ersmark H, et al 1990). Le condizioni spesso associate al trauma spinale sono le fratture ossee (29,3%), la perdita di coscienza (17,8%) e il trauma cerebrale, il quale influisce sulla funzionalità cognitiva/emotiva (11,5%).

La colonna cervicale è sede del trauma nel 37-55% dei casi. Un'elevata percentuale di queste lesioni si verifica a livelli più bassi, di solito in corrispondenza di C5-C6, C6-C7 e C7-T1. Il tratto toraco-lombare è interessato nella stessa percentuale di SCI (35-59%), fra cui la metà si verifica alla giunzione fra le vertebre dorsali e lombari, data la relativa mobilità articolare in questa sede. Lesioni multiple a vari livelli si verificano nel 7-9% dei casi.

Approssimativamente il 10-20% dei pazienti che hanno subito una SCI non sopravvivono sino all'ospedale, mentre il 3% muore durante la fase acuta dell'ospedalizzazione. L'aspettativa di vita dipende dall'età del soggetto al momento in cui si verifica la lesione midollare e dal tipo di lesione midollare. Avranno un'aspettativa più lunga se più giovani e se la lesione midollare è meno severa. I pazienti con SCI che si lamentano di dolori, hanno una qualità di vita peggiore rispetto ai soggetti in cui il dolore è controllato. (Budh CN et al 2007; Widerstrom-Noga E et al 2008). Secondo uno studio del 2006, condotto su 30822 soggetti con SCI, nel periodo fra 1973 e 2004, si è verificato un declino del tasso di mortalità del 40% durante i due anni successivi all'evento. Questo si può spiegare con il miglioramento delle cure ospedaliere in acuto. Tuttavia, trascorsi due anni dall'evento lesionale, il declino nel tasso di mortalità si è rilevato non staticamente significativo. (Strauss DJ, et al 2006). I fattori di rischio di mortalità



nei pazienti con SCI traumatiche sono le ulcere croniche, la depressione, le amputazioni, le infezioni e l'ospedalizzazione.

In particolare si è rilevato che la riduzione dell'aspettativa di vita è del 50,3% se la SCI si associa a ulcere croniche, del 18,5% se si associa a una o più ospedalizzazioni e del 18% se si associa a depressione maggiore. (Krause JS et al 2011).

### **3.3 SINDROMI CLINICHE DA LESIONE MIDOLLARE**

Per lesione del midollo spinale (Spinal Cord Injury, SCI) intendiamo un insulto di qualsiasi natura al midollo spinale con conseguente mutamento, temporaneo o permanente, del funzionamento motorio, sensitivo e autonomico. La SCI è una condizione gravissima che coinvolge l'intero organismo provocando squilibri cardiorespiratori, neurologici, metabolici, genitourinari e sconvolgimento psicofisico. L'alta mortalità nella fase acuta, fino a 40 anni fa una costante, si è notevolmente ridotta negli ultimi anni, grazie al miglioramento delle cure ospedaliere e all'istituzione di Unità Spinali.

La sofferenza midollare può esprimersi con quadri sindromici diversi a seconda della sede, dell'estensione e della natura delle varie lesioni. Una lesione intramidollare, localizzata o anche estesa, prevalente nella sostanza grigia di uno o più segmenti midollari, realizza una sindrome segmentaria; una lesione localizzata prevalentemente nella sostanza bianca realizza una sindrome cordonale. È ovvio che lesioni segmentarie e cordonali spesso si presentino associate. A seconda dell'estensione della lesione sul piano trasversale possiamo avere sindromi da interruzione completa del midollo, costituenti la cosiddetta sindrome trasversa o da transezione midollare (a genesi quasi esclusivamente traumatica o infiammatoria), o sindromi da interruzione incompleta del midollo (a prevalente genesi vascolare o compressiva). Le lesioni compressive possono inoltre dar luogo a sindromi extra o intramidollari.

Sul piano semeiotico, la sintomatologia potrà consistere in:

1) sintomi irritativi:

a) dolore radicolare, limitato ad una ben determinata area cutanea, corrispondente alla radice interessata (si esacerba in caso di aumento della pressione intrarachidea come la tosse, lo starnuto ed il torchio addominale; la manovra di Valsalva riduce il ritorno venoso cerebrale e provoca quindi un aumento della pressione liquorale);

b) dolore cordonale, segno di irritazione del fascio spino-talamico o dei cordoni posteriori, che si manifesta come senso di costrizione, di bruciore, di liquido freddo o caldo che scorre, a livello del tronco e degli arti inferiori;

c) dolore vertebrale, una sorda sensazione dolorosa specificamente localizzata alla colonna, spesso con contrattura muscolare antalgica. Le parestesie possono assumere distribuzione radicolare o cordonale;

2) sintomi deficitari:

a) motori (con caratteri piramidali o periferici);

b) sensitivi (con carattere radicolare o cordonale).

Anche se le moderne tecniche di neuro immagine (RM) permettono una precisa diagnosi di sede e di estensione della lesione, gli aspetti clinici non possono essere trascurati, poiché solo la coordinata integrazione dei dati clinici e di diagnostica strumentale permette di raggiungere mete diagnostiche e terapeutiche.

### **3.3.1 Sindrome da compressione midollare**

#### **Lesioni extramidollari**

Sono dovute a svariate cause: tumori intra ed extra-durali, malattia di Pott, traumi vertebrali, aracnoiditi, ernie discali, spondiloartrosi specie a livello cervicale, ecc. Ai sintomi midollari propriamente detti, dovuti alla compressione dei cordoni antero-laterali o posteriori, si aggiunge quasi sempre una sintomatologia da lesione radicolare.

I sintomi radicolari sono costituiti da una banda di iperalgesia ed iperestesia a distribuzione radicolare dovuta ad irritazione della radice sensitiva, cui segue col progredire della malattia una zona di anestesia; nella fase irritativa il dolore spontaneo è continuo e si esacerba con l'aumento della pressione intrarachidea, ad esempio durante lo starnuto, i colpi di tosse o la defecazione. Nel caso di lesione della radice motoria, sono reperibili nel territorio interessato, i segni caratteristici delle lesioni motorie periferiche (atrofia muscolare, iporeflessia osteo-tendinea e talora fascicolazioni).

I sintomi midollari sono rappresentati da deficit piramidale, con iperreflessia profonda più accentuata e più precoce dal lato della lesione, disturbi sensitivi irritativi o deficitari (controlaterali se l'interessamento primitivo è del fascio spino-talamico, omolaterali se sono compromessi i cordoni posteriori). I disturbi sfinterici ed i sintomi neurovegetativi intervengono precocemente.

## Lesioni intramidollari

Sono dovute in genere a processi tumorali gliali (ependimomi ed astrocitomi). Il quadro clinico può risultare simile al precedente, ma non vi sono dolori di tipo radicolare, i sintomi e i segni sono spesso già precocemente bilaterali, i disturbi sensitivi hanno aspetti e limiti meno identificabili e spesso sono dissociati e sospesi, i segni deficitari piramidali sono più sfumati e tardivi. Vi sono inoltre disturbi sfinterici

### 3.4 LA VALUTAZIONE DEL DEFICIT NEUROLOGICO CON I CRITERI ASIA

**ASIA**

**STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY**

**MOTOR**  
KEY MUSCLES

	R	L
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

Elbow flexors  
Wrist extensors  
Elbow extensors  
Finger flexors (distal phalanx of middle finger)  
Finger abductors (little finger)

0 = total paralysis  
1 = palpable or visible contraction  
2 = active movement, gravity eliminated  
3 = active movement, against gravity  
4 = active movement, against some resistance  
5 = active movement, against full resistance  
NT = not testable

Hip flexors  
Knee extensors  
Ankle dorsiflexors  
Long toe extensors  
Ankle plantar flexors

☐ Voluntary anal contraction (Yes/No)

TOTALS ☐ + ☐ = ☐ **MOTOR SCORE**  
(MAXIMUM) (50) (50) (100)

**SENSORY**  
KEY SENSORY POINTS

	R	L
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

0 = absent  
1 = impaired  
2 = normal  
NT = not testable

Any anal sensation (Yes/No)

TOTALS ☐ + ☐ = ☐ **PIN PRICK SCORE** (max: 112)  
(MAXIMUM) (56) (56) (56) (56)

☐ **LIGHT TOUCH SCORE** (max: 112)

**NEUROLOGICAL LEVEL**  
The most caudal segment with normal function

SENSORY ☐ R ☐ L

MOTOR ☐ R ☐ L

**COMPLETE OR INCOMPLETE?** ☐

Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5

**ASIA IMPAIRMENT SCALE** ☐

**ZONE OF PARTIAL PRESERVATION**  
Caudal extent of partially innervated segments

SENSORY ☐ R ☐ L

MOTOR ☐ R ☐ L

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. 2000 Rev.

B GRADO DELLA FORZA MUSCOLARE	SCALA MENOMAZIONE ASIA	FASI DELLA CLASSIFICAZIONE
0 paralisi totale	<input type="checkbox"/> <b>A = Completa</b> (nessuna funzione motoria o sensitiva è conservata nei segmenti sacrali S4-S5).	<p>Il seguente ordine è raccomandato nel determinare la classificazione neurologica di pazienti con lesione midollare.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Determinate il livello per il lato destro e sinistro separatamente.</li> <li>2. Determinate il livello motorio per il lato destro e sinistro separatamente. <i>Nota: nelle regioni sprovviste di un miotoma da testare, il livello motorio coincide con il livello sensitivo corrispondente.</i></li> <li>3. Determinare il singolo livello neurologico. <i>Questo corrisponde al segmento più caudale dove sia la funzione motoria che sensitiva è normalmente conservata da entrambi i lati ed è la più rostrale rispetto ai livelli sensitivi e motori determinati nelle fasi 1 e 2.</i></li> <li>4. Determinate se il danno è completo o incompleto (funzione conservata nei segmenti sacrali). <i>Se contrazione anale volontaria = No e punteggio sensitivo completo S4-S5 = 0 e qualsiasi sensazione anale = No, allora il danno è COMPLETO. Altrimenti il danno è incompleto.</i></li> <li>5. Determinare il grado della ASIA IMPAIRMENT SCALE: <b>La lesione è completa?</b> Se SI, AIS = A Registrare la ZPP (Zona di Parziale Conservazione) (Per la ZPP registrate il dermatoma o miotoma più caudale con qualche funzione preservata sia a destra che a sinistra-punteggio non pari a zero) <b>La lesione motoria è incompleta?</b> Se NO, AIS = B (SI = contrazione anale volontaria O funzione motoria oltre tre livelli sotto il livello motorio da un lato) <b>Sono almeno la metà dei muscoli chiave al di sotto del livello neurologico (singolo) valutati con punteggi pari o superiore a 3?</b> NO → AIS=C      SI → AIS=D <i>Se la funzione sensitivo-motoria è normalmente conservata in tutti i segmenti, AIS = E</i> AIS = E viene utilizzata nelle valutazioni in follow-up quando un individuo con lesione midollare documentata abbia recuperato una funzione normale. Se, nella valutazione iniziale non vengono rilevati deficit neurologici, l'individuo è normale e non si applica l'ASIA Impairment Scale.</li> </ol>
1 contrazione palpabile o visibile	<input type="checkbox"/> <b>B = Incompleta</b> (è conservata la funzione sensitiva ma non quella motoria al di sotto del livello neurologico e si estende ai segmenti sacrali S4-S5).	
2 movimento attivo, completo ROM senza gravità	<input type="checkbox"/> <b>C = Incompleta</b> (la funzione motoria è conservata al di sotto del livello neurologico e più della metà dei muscoli chiave al di sotto della lesione hanno un grado di forza inferiore a 3).	
3 movimento attivo, completo ROM contro gravità	<input type="checkbox"/> <b>D = Incompleta</b> (la funzione motoria è conservata al di sotto del livello neurologico e almeno la metà dei muscoli chiave al di sotto della lesione hanno un grado di forza superiore od uguale a 3).	
4 movimento attivo, ROM completo contro gravità e moderata resistenza	<input type="checkbox"/> <b>E = Normale</b> (le funzioni motorie e sensitive sono normali).	
5* muscolo in grado di esercitare una forza controresistenza considerata normale dall'esaminatore		
NV non valutabile. Paziente non in grado di effettuare uno sforzo affidabile o non testabile per vari fattori come immobilizzazione, dolore o reazioni		
<b>SINDROMI CLINICHE (OPZIONALI)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Centro Midollare</li> <li><input type="checkbox"/> Brown-Sequard</li> <li><input type="checkbox"/> Midollare Anteriore</li> <li><input type="checkbox"/> Cono Midollare</li> <li><input type="checkbox"/> Cauda Equina</li> </ul>		

Alla base della elaborazione degli standard di misura e di valutazione nella Riabilitazione, e ovviamente anche nello studio sulle mielolesioni, vi sono criteri di valutazione obiettiva, di riproducibilità dei risultati, di validazione (Johnston MV et 1992, Fisher WP et 1995, Colin C. 1992). Fondamentale appare l'opera della American Spinal Injury Association, che ha definito, sin dal 1982 (American Spinal Cord Injury Association 1982), innanzitutto l'uso corretto ed il significato dei termini medici più importanti che sono usati nella descrizione clinica delle mielolesioni (tetraplegia, paraplegia, dermatomero, miomeri, livello neurologico, livello di conservazione della sensibilità, livello motorio, livello scheletrico o vertebrale, lesione completa, lesione incompleta, zone di parziale conservazione (ZPP), sindrome clinica centromidollare, sindrome di Brown-Sequard, sindrome spinale anteriore, sindrome del cono midollare, sindrome della cauda equina. ( American Spinal Cord Injury Association 1982, ASIA/IMSOP1992, Waters RL et al 1991, Ditunno JF et al 1994).

Attualmente la ASIA Classification rappresenta il fondamentale codice di regole e di terminologia al quale si rifanno tutti coloro che, medici, ricercatori fisioterapisti, hanno in cura pazienti mielolesi.

La classificazione A.S.I.A. spiega chiaramente come il livello neurologico di una lesione mielica venga identificato dal più caudale segmento del midollo spinale che presenti integre le funzioni sensitive e motorie da entrambi i lati del corpo. Per definire con la maggiore precisione possibile questi livelli la classificazione A.S.I.A. ha identificato una:

- serie di punti chiave sensitivi riferentisi a 28 dermatomeri per ogni lato del corpo
- serie di muscoli chiave riferentisi a 10 differenti miomeri per ogni lato del corpo.

Un attento esame neurologico della sensibilità e della forza dei muscoli nei vari punti chiave permette di definire:

- a) il livello neurologico motorio e sensitivo.
- b) un punteggio sensitivo finale (per la sensibilità tattile il Light Touch Score, per la dolorifica il Pin Prick Score) utilizzando una scala a punti da 0 (assenza di sensibilità) a 2 (normale sensibilità), assegnando un punteggio ad ogni punto sensitivo chiave testato e procedendo alla somma finale
- c) un punteggio motorio finale (Motor Score) utilizzando la conosciuta scala per la valutazione della forza muscolare, con punti da 0 a 5, assegnando ad ogni muscolo chiave il rispettivo punteggio e procedendo alla somma finale.

I punteggi ed i livelli definiti secondo i criteri della A.S.I.A. Classification danno importanti informazioni sulla gravità della menomazione (impairment) come del resto fa la ASIA IMPAIRMENT SCALE (Frankel).

### **3.5 PROCEDURE CHIRURGICHE**

Il trattamento chirurgico in caso di mielolesione acuta è necessario se il paziente presenta un deterioramento neurologico in atto, una instabilità vertebrale o in caso di ferita esposta (Botel U et al 1997, Carpanelli F. et al 1994).

La stabilità della colonna vertebrale è legata ai seguenti elementi (Carpanelli F. et al 1994, Savini R. et al 1981):

- legamento interspinoso
- muro posteriore (contorni somatici posteriori del disco e del legamento longitudinale posteriore)



- segmento medio (peduncoli, masse articolari, legamenti)
- e ai due sistemi indicati da Louis:
- sistema orizzontale, costituito da 3 ponti ossei (i 2 peduncoli e le 2 lamine)
- sistema verticale, costituito da 3 colonne osteo-legamentose, 1 anteriore (corpi vertebrali, dischi, legamenti longitudinali anteriore e posteriore), e 2 posteriori (apofisi articolari, capsule, legamenti interarticolari). Louis ha fornito un indice di instabilità relativo a questi sistemi (Louis R, Masson 1977):
- 1 per le soluzioni di continuo complete di una delle tre colonne verticali;
- 0,5 per le soluzioni di continuo di uno dei tre ponti ossei orizzontali e per le soluzioni di continuo incomplete di una delle tre colonne verticali;
- 0,25 per le lesioni delle apofisi spinose e traverse.

La somma degli elementi lesionati fornisce l'indice di instabilità. Si considera instabile una colonna con indice uguale o superiore a 2.

Gli obiettivi della chirurgia comprendono: stabilizzazione vertebrale, allineamento vertebrale, decompressione midollare. La stabilizzazione può essere ottenuta tramite innesti ossei autologhi o mezzi di sintesi. Lo strumentario stabilizzante deve avere le seguenti caratteristiche (Botel U et al 1997, Carpanelli F. et al 1994).

- minimo ingombro
- massima stabilità
- abbandono di sistemi di contenzione esterna (collari, busti gessati)
- fusione (blocco) del minor numero possibile di unità funzionali del rachide

Deve inoltre consentire una precoce mobilizzazione e verticalizzazione del paziente.

A livello cervicale il trattamento chirurgico è standardizzato (Botel U et al 1997, Carpanelli F. et al 1994):

- approccio anteriore con fusione somatica tramite innesto osseo autologo associato o meno a mezzi di sintesi
- approccio posteriore in caso di fusione (interlocking, uncinamento) delle faccette posteriori
- approccio combinato, con stabilizzazione anteriore e posteriore, in caso sia necessaria una decompressione posteriore

In caso di fratture/lussazioni toraciche e lombari si ricorre a (Botel U et al 1997):

- approccio posteriore con decompressione del canale vertebrale e stabilizzazione tramite mezzi di sintesi
- approccio combinato con stabilizzazione anteriore e posteriore.

Il ruolo predominante della chirurgia è il recupero della stabilità e dell'allineamento vertebrale, non il recupero della funzionalità midollare (Botel U et al 1997). A questo proposito importanti elementi emergono dallo studio NASCI II (Bracken MB et al ), un trial sull'utilizzo di metilprednisolone o naloxone in caso di mielolesione acuta entro la prime 24 ore. In ogni caso l'azione del farmaco si ha solo sui neuroni non precedentemente distrutti dal trauma(Botel U et al 1997): Stabilizzazione vertebrale esterna.

In aggiunta o in sostituzione alle metodiche chirurgiche di stabilizzazione del focolaio traumatico vertebrale vengono comunemente utilizzati strumenti e ortesi che permettono un approccio conservativo al problema della stabilità e della immobilizzazione del segmento vertebrale interessato dal trauma.

Per il segmento cervicale, da molti decenni è conosciuto ed usato il sistema Halo costituito da un anello metallico fissato alla teca cranica attraverso viti e da una parte toracica in plastica collegata all'anello. Questo dispositivo ha consentito, per molto tempo e con buoni risultati, il trattamento non chirurgico della instabilità cervicale post-traumatica, mentre recentemente viene usato in pochi casi come ad esempio, sfruttando la trazione che esercita a livello cervicale, nei giorni che precedono l'intervento chirurgico di stabilizzazione, per mantenere allineato il rachide e facilitare la progressione verso la riduzione anche parziale della frattura vertebrale. L'abbandono progressivo di questo sistema, oltre che dalla efficacia del trattamento chirurgico, è stato causato anche dalle complicanze che sovente si verificavano in seguito al suo uso, tra cui le più frequenti sono la infezione dei siti di penetrazione delle viti, la penetrazione delle viti nella scatola cranica, le paralisi dei nervi cranici e le ulcere da pressione (Ogilvie e coll. 1993, Lotta S. 1992). Attualmente sono molto più utilizzate delle ortesi cervicali (collari) che svolgono la funzione di immobilizzare il segmento cervicale traumatizzato che venga eseguito o meno il trattamento chirurgico di stabilizzazione vertebrale. Si tratta in genere di collari che hanno un appoggio mentoniero anteriore, uno occipitale posteriore ed il toracico inferiore. Questo collare, ben allacciato e di idonea misura, consente una leggera ed affidabile tutela del rachide cervicale. Come svezzamento del precedente o come tutela in caso di focolai traumatici

più modesti (lesioni discollegamentose, o lesioni stabilizzate chirurgicamente con buon allineamento) viene usato un collare più semplice, che manca di una effettiva presa mentoniera ed occipitale, e che consente una maggiore libertà soprattutto a carico della atlo-occipitale e della atlo-epistrofea. Nelle fratture del passaggio cervico-dorsale si utilizzano collari con presa occipito-mentoniera solidarizzata, tramite una barra anteriore ed una posteriore, ad una parte toracica in genere costituita da spalline collegate ad una presa sternale e una fascia sotto mammaria di fissaggio inferiore (minerva cervico-dorsale). Il periodo di uso di questi collari è estremamente vario (da alcuni giorni a 12-24 mesi) e dipende da una serie di fattori di cui i più importanti sono:

- la presenza o meno di una lesione instabile
- il tempo di consolidamento della frattura (ad esempio maggiore nelle fratture discosomatiche che nelle somatiche)
- la avvenuta stabilizzazione chirurgica
- utilizzo di stabilizzazione chirurgica con innesti ossei (che richiedono tempi lunghi di immobilizzazione)
- grave sintomatologia algica.

Per quanto riguarda i traumatismi del rachide toraco-lombare, vengono comunemente utilizzati dei busti realizzati o su misura, dopo aver eseguito un calco gessato del tronco del paziente, oppure già confezionati.

Questi busti sono scelti in base a:

- la sede del focolaio traumatico vertebrale
- la gravità della lesione
- la eventuale stabilizzazione chirurgica eseguita

Per i traumatismi dorsali in genere, specie se il paziente ha già subito un intervento di stabilizzazione chirurgica, è sufficiente un busto a tre punti (iperestensore), che associa una presa di bacino a due spinte di cui una anteriore toraco-sternale ed una posteriore centrale. Normalmente si tratta di busti già pronti per cui non resta che scegliere la misura adatta alle dimensioni del paziente. Nel caso di traumatismi più gravi soprattutto a carico delle ultime due vertebre dorsali, del passaggio dorso lombare o del tratto lombare, in presenza di instabilità vertebrale posttraumatica, evenienza molto frequente, sono indicati dei busti dorso-lombari rigidi, costruiti su misura dopo la esecuzione di un calco gessato, in resina o in materiale plastico a cui possono essere aggiunti degli spallacci per rendere più rigido l'insieme. Spesso l'utilizzo di questi busti viene protratto per molti mesi (anche per 12-24 mesi) rispettando la evoluzione naturale della



guarigione di fratture particolarmente complesse e per lo svezzamento spesso vengono sostituiti da corsetti a stoffa e stecche per periodi variabili, prima di abbandonare la tutela vertebrale.

Molti studi sulla stabilizzazione del rachide nei traumi vertebrali hanno cercato di proporre criteri che permettessero di adottare una scelta semplice tra la stabilizzazione chirurgica e quella ortesica, ma un punto di vista univocamente accettato non è ancora stato raggiunto (Lotta S., Marsolais EB et al 1988, Stefanovska A et al 1985, Petrofsky JS et al 1984, Philips CA et al 1989, Chantraine A et al 1984, Redaelli T. et al 1996, Perry J et al 1959, Glaser JA et al 1986). Alcuni autori, particolarmente favorevoli alla terapia non chirurgica, sostengono che non controindicano al trattamento conservativo né la presenza del danno mielico, né un quadro di politraumatismo e che questa scelta non risulta meno efficace né più dispendiosa economicamente, anche se aumenta la durata della degenza riabilitativa, ma che tuttavia il trattamento conservativo appare meno indicato in pazienti che mostrano la comparsa di deficit neurologici progressivamente ingravescenti (Jobes RD 1982).

Allo stato attuale si deve senz'altro osservare, però, che la prassi comune, in Italia come all'estero, è quella di trattare, se è possibile, chirurgicamente tutte le lesioni vertebrali instabili, associando quasi sempre, per periodi variabili, l'uso di ortesi (collari o busti) che immobilizzino temporaneamente il focolaio traumatico. Questa scelta riduce inoltre il periodo di immobilizzazione del paziente e le complicanze che ne derivano e consente un più precoce inizio della attività rieducativa.

## **CAPITOLO 4 COMPLICAZIONI DELLE LESIONI MIDOLLARI**

### **4.1 GLI EFFETTI SUL SISTEMA RESPIRATORIO**

#### **Complicazioni polmonari**

Le complicanze polmonari (Spungen AM et al 1997, Mansel JK et al 1990), sebbene rappresentino la causa più comune di morte in fase acuta, sono possibili anche in fase

post acuta e cronica. In fase acuta le complicanze polmonari sono rappresentate dall'insufficienza respiratoria, dalle infezioni polmonari e dall'atelettasia. In fase cronica queste stesse complicanze si possono presentare più frequentemente nelle lesioni cervicali alte complete.

Il livello neurologico e la completezza o meno della lesione sono i parametri che determinano il grado di compromissione della funzionalità respiratoria nel mieloleso in fase acuta e cronica. Inoltre vi sono fattori che, se presenti, aggravano il quadro funzionale respiratorio: stenosi e trauma tracheale, aspirazione, fumo, cardiopneumopatia, trauma cranico, trauma toracico o addominale, malnutrizione, obesità. Il diaframma, i mm. della parete toracica (mm. intercostali, orzione clavicolare del m. gran pettorale), i mm. addominali e i mm. del collo sono i quattro gruppi muscolari che partecipano alla meccanica respiratoria e la cui compromissione determina la variazione della ventilazione polmonare. Una lesione cervicale alta, C1-3, compromette la funzionalità del diaframma e dei mm. respiratori toracici e addominali e anche in presenza dei mm. Respiratori accessori del collo in genere non vi è la possibilità di una valida ventilazione polmonare spontanea. Una lesione cervicale C4-8 mantiene integra la funzionalità del diaframma e dei mm. accessori del collo e, a secondo del livello, della porzione clavicolare del m. gran pettorale permettendo un respiro spontaneo valido pur in assenza della muscolatura toracica e addominale e qualora non siano associate patologie polmonari. Per lesioni midollari con livello T 6 è conservata la muscolatura della gabbia toracica mentre rimane compromessa la muscolatura addominale. Per lesioni al di sotto di T12 tutti i muscoli respiratori sono validi.

Nell'inspirazione il diaframma si abbassa incontrando una resistenza determinata dalla massa intestinale contenuta dai mm. addominali; tale resistenza migliora le condizioni di lavoro del diaframma che così potrà sviluppare una migliore pressione intratoracica negativa.

Nel caso in cui, a causa della paralisi muscolare, si ha un aumento della compliance della parete addominale, il diaframma, non incontrando una valida resistenza, lavora in condizioni sfavorevoli. L'espiazione attiva è realizzata ad opera dei mm. addominali ed intercostali esterni; una loro paralisi riduce l'efficacia della tosse. Tutte le manovre di compressione esterna dell'addome e gli ausili (ad es. fasce addominali) che vicariano la funzione della muscolatura addominale migliorano la ventilazione polmonare, l'efficacia della tosse e sono utilizzate per favorire l'espettorazione nel tetraplegico.

La posizione supina, grazie alla gravità, favorisce il contenimento della massa intestinale migliorando la ventilazione rispetto alla posizione seduta. Per ottenere un bilancio della funzione respiratoria si prendono in considerazione i seguenti parametri (McMichan JC et al 1980, Alvarez SE et al 1981, Sortor S. 1992, Gandolfi P et al 1991).

- Forza dei muscoli respiratori principali ed accessori: essa è valutata in modo diretto (per mano dell'operatore) o in modo indiretto (presenza di segni clinici).

- Frequenza respiratoria a riposo: un incremento della frequenza a riposo è segno di un diaframma debole.

- Pattern respiratorio: esso deve essere valutato sia in posizione eretta che da seduto e da supino; Infatti in posizione supina può evidenziarsi un deficit di forza del diaframma altrimenti compensato. Altri segni di ridotta forza del diaframma sono rappresentati dal coinvolgimento, a riposo, dei muscoli accessori del collo e dai rientramenti inspiratori degli ultimi spazi intercostali. Nelle lesioni che lasciano indenne il solo diaframma sono evidenziabili specie in posizione seduta i movimenti paradossi con riduzione del diametro antero-posteriore della parte superiore della gabbia toracica e riduzione del diametro laterale nella parte inferiore della gabbia toracica.

- Mobilità della gabbia toracica: nel caso di compromissione del tratto cervicale e toracico alto, sin dai primi mesi dopo il trauma si instaura una riduzione della compliance spiegabile in gran parte con la paralisi spastica degli intercostali e con la rigidità acquisita delle articolazioni costo-vertebrali (Alvarez SE et al 1981, De Troyer A et al 1991, Derenne J-PH et al 1978).

- Tosse: l'insufficienza della muscolatura addominale, la riduzione dei volumi inspiratori e il minore ritorno elastico polmonare riducono l'efficacia della tosse e la possibilità dell'igiene bronchiale con maggiore tendenza a sviluppare infezioni delle vie aeree. È necessario insegnare al mieloleso (e alle sue assistenze) la tecnica della tosse assistita, una manovra in grado di favorire la risalita del diaframma e quindi di mobilitare una quantità d'aria sufficiente all'igiene bronchiale.

- Valutazione dei volumi polmonari statici e dinamici. È utile valutare tali parametri nelle diverse posture. In rapporto al livello di lesione si avrà una diversa riduzione del VC, del VIR, VER, e del VR.

- Valutazione del tono e timbro della voce che risente della riduzione del VC.

- Saturimetria dell'O<sub>2</sub> e EGA sia a riposo che dopo sforzo anche per la valutazione della resistenza allo sforzo e per la definizione del carico di lavoro cui i mielolesi

possono essere sottoposti. È da considerare che di base il lavoro respiratorio aumenta in presenza della riduzione della compliance della gabbia toracica e dei movimenti paradossi. Sono inoltre da tenere in considerazione le possibili variazioni notturne della PO<sub>2</sub> e della PCO<sub>2</sub> nei soggetti con livello neurologico alto; in questo senso sono da interpretare alcuni sintomi come difficoltà al risveglio o insonnia, irritabilità o sonno rumoroso o sleep apnea nell'anziano.

- Il trattamento riabilitativo generale di base ha una ricaduta positiva sulla funzione respiratoria

determinando incremento alla resistenza allo sforzo, rinforzo della muscolatura generale residua, posture corrette ed evolute.

- Il trattamento riabilitativo specifico per la funzione respiratoria è rivolto a (Bach JR. et al 1991, Gallego J. et al 1993, Ambrosino N. 1986, Drory Y et al 1990):

- mobilizzazione della gabbia toracica per impedire la rigidità attraverso un trattamento manuale eventualmente associato alla pressione positiva intermittente

- rinforzo manuale e con incentivatori del m. diaframma e degli altri muscoli respiratori per incremento della forza e dell'endurance (attraverso carichi inspiratori)

- igiene bronchiale mediante drenaggio posturale, manovre di tosse assistita e strumenti che sviluppino una pressione espiratoria positiva.

- supporto addominale

### Problematiche respiratorie in fase acuta

(Gruppo Fisioterapisti Respiratori Azienda Ospedaliera Ospedale Ca' Granda Niguarda)

La tetraplegia può determinare problemi respiratori principalmente perché comporta una riduzione od una abolizione della forza dei muscoli preposti alla ventilazione.

Circa il 67% dei pazienti ha complicanze respiratorie sia legate alla lesione spinale sia ad eventuali lesioni associate; inoltre, le complicanze respiratorie sono la maggior causa di morte durante la fase acuta. Tutto questo può essere spiegato dal fatto che le lesioni del midollo cervicale provocano modificazioni sia dei VOLUMI POLMONARI e dei MOVIMENTI DELLA PARETE TORACICA che della COMPLIANCE POLMONARE (CL) e TORACICA (CW).

Riguardo alla riduzione dei volumi polmonari tutti i volumi polmonari sono ridotti in caso di tetraplegia tranne il volume residuo (VR) che aumenta per diminuzione della

volume di riserva espiratoria. La compromissione dei volumi polmonari è correlata al livello di lesione mentre si hanno valori normali quando la lesione è al di sotto di T10.

La riduzione della CV dipende ovviamente dal livello di lesione e inoltre si modifica con il passare del tempo dall'evento acuto. Nei soggetti C4-C6 la CV aumenta nelle prime 5 settimane dopo l'evento acuto e a 3 mesi la CV è quasi raddoppiata rispetto al valore misurato in acuto. È importante sottolineare che nel soggetto tetraplegico (lesioni > T1) con attività del diaframma conservata la Capacità Vitale (CV) presenta inoltre una dipendenza posturale. Questo è dovuto a una riduzione del volume residuo secondario all'effetto gravitazionale del contenuto addominale per paralisi dei muscoli addominali.

La diminuzione della CV insieme alla perdita della muscolatura espiratoria comportano sempre una riduzione della capacità di espettorazione spontanea con una diminuzione del Picco Espiratorio della Tosse (PCEF). Quando il PCEF si trova al di sotto dei 4L/m l'espettorazione spontanea diventa inefficace. Il muscolo grande pettorale (C5-C7) interviene attivamente nel paziente con lesione < C4 nella espettorazione forzata soprattutto dopo adeguato training. In aggiunta, ad aggravare la riduzione dei volumi polmonari, non è infrequente che la Compliance del sistema respiratorio risulti patologicamente ridotta. La riduzione della Compliance polmonare è stata attribuita in parte alla riduzione del volume polmonare e in parte ad alterazioni delle proprietà meccaniche del polmone, alla formazione di microatelettasie, alla riduzione delle tensione superficiale e ad alterazioni strutturali delle fibre elastiche dell'interstizio polmonare. La Compliance della parete toracica è diminuita anche a causa della compromissione dei muscoli intercostali il cui mancato contributo porta alla comparsa di un meccanismo tipico di questi pazienti e definito come: paradosso inspiratorio toracico. Durante respiro spontaneo tutti i pazienti tetraplegici in fase acuta presentano movimenti paradossi. Infatti, la parete toracica è costituita da addome e gabbia costale. In condizioni normali, l'armonica attivazione della muscolatura inspiratoria determina l'espansione sincrona e sinergica di addome e gabbia costale, mentre, nel caso del paziente tetraplegico, il diaframma contraendosi si abbassa ed espande l'addome, ma, in assenza di attività dei muscoli intercostali, parasternali, provoca rientramento della gabbia costale; questi rientramenti si definiscono come movimenti inspiratori paradossi della gabbia costale.

Ne consegue, un aumento del lavoro respiratorio necessario a produrre un certo volume e quindi del carico con cui i muscoli respiratori devono confrontarsi. Quando questo

squilibrio del rapporto tra forza, ridotta a causa della compromissione midollare, e carico, aumentato sia quello resistivo (per esempio per presenza di secrezioni bronchiali) che quello elastico (per esempio in presenza di atelettasia) evolve oltre un certo grado, si sviluppa progressivamente un quadro di ipoventilazione e si instaura quindi stabilmente una insufficienza respiratoria.

Questo quadro può essere mantenuto e rinforzato dalla iperproduzione e dal ristagno, favorito da una espettorazione deficitaria, delle secrezioni tracheobronchiali con aumento delle resistenze delle vie aeree, ed eventualmente ulteriore riduzione della Compliance polmonare a seguito della formazione di addensamenti parenchimali flogistici e/o atelettasici. Inoltre, infezioni intercorrenti delle alte vie aeree possono determinare una ulteriore, transitoria, ipostenia dei muscoli respiratori.

Le complicanze respiratorie sono determinate quindi da:

. Alterazione funzionale restrittiva

. tosse inefficace, che a sua volta può causare atelettasie e/o polmoniti

. insufficienza respiratoria acuta (IRA)

. insufficienza respiratoria cronica (IRC)

Il deterioramento della funzione respiratoria è il maggior determinante dell'alta mortalità associata a queste patologie e l'insufficienza respiratoria (IR), come detto precedentemente, è la principale causa di morte tra questi pazienti sia in fase acuta che cronica.

Il programma di supporto inizia secondo il livello di lesione con fisioterapia respiratoria, tosse assistita e con "tecniche di clearance delle vie aeree" volte a facilitare l'espettorazione e a trattare e/o prevenire la formazione di atelettasie. In caso di ulteriore deterioramento della forza muscolare, si procede con la ventilazione meccanica non invasiva od invasiva o con tecniche alternative.

Riguardo alla ventilazione meccanica, uno dei problemi che più spesso ci si trova ad affrontare nella fase acuta e sub-acuta del paziente tetraplegico è quando interrompere il supporto ventilatorio che se da una parte è utile al fine di ripristinare la già citata bilancia fra forza e carico a favore della forza grazie all'introduzione di un supporto

inspiratorio atto a compensare la carenza dei muscoli inspiratori a generare la pressione necessaria sul sistema respiratorio, dall'altra non può essere procrastinato per tempi eccessivi e la sua indicazione merita un'accurata valutazione.

Altro importante aspetto è, qualora presente, quando rimuovere il tubo endotracheale o la cannula tracheotomia, unica via per aspirare e quindi rimuovere le secrezioni bronchiali.

Per questi motivi non sempre le modalità di svezzamento tradizionali sono applicabili con successo a questa patologia e anche un basso supporto ventilatorio o la capacità di tollerare periodi in respiro spontaneo possono trarre in inganno. Il momento critico naturalmente è quello dell'estubazione, in quanto risulta essere apparentemente “un salto nel vuoto”, ovvero il momento in cui cessa improvvisamente la possibilità di un supporto meccanico quale è il ventilatore. Quest'ultimo infatti rimpiazza anche se solo in parte il deficit muscolare, garantendo così anche una più corretta distribuzione della ventilazione.

Di norma, nel paziente in ventilazione meccanica invasiva con intubazione naso o oro-tracheale si inizierà più precocemente possibile a ridurre il supporto ventilatorio, per giungere ad una precoce estubazione, seguita, se necessario, da cicli o interi periodi di ventilazione meccanica non invasiva.

Nel caso in cui la ventilazione meccanica invasiva si protragga nel tempo il medico deciderà di effettuare una tracheostomia.

Con soggetti più collaboranti, è possibile effettuare una ventilazione con la cuffia della cannula sgonfia (open ventilation), con lo scopo di abilitare alla parola, allenare il soggetto al controllo della glottide, della deglutizione e al colpo di tosse. Inoltre viene annullato il rischio di infezioni causato dal fertile terreno di coltura che si viene a creare al di sopra della cuffia, dove ristagnano muco e materiale trasportato dal reflusso gastro-esofageo.

Il fisioterapista guiderà il paziente in questo adattamento richiedendo di mantenere la glottide aperta o chiusa durante le diverse fasi del respiro, oppure sfruttando il flusso del ventilatore e rendendo più efficace la tosse e infine valutando e stimolando la deglutizione. L'avvertenza principale è quella di garantire una umidificazione più abbondante del normale, per compensare le perdite di vapore acqueo che intervengono a causa del sistema aperto e prevenire la formazione di tappi di muco.

Ma la tracheostomia comporta anche svantaggi non indifferenti essendo comunque un piccolo intervento chirurgico con tutti i rischi che esso comporta e soprattutto può dare,

una volta rimossa, esiti cicatriziali causati dalla ferita chirurgica o tracheo-malacia, senza contare il maggior rischio di infezioni e il deterioramento della percezione di sé e della qualità della vita del paziente che essa comporta. Inoltre, non sono certo da sottovalutare i problemi che comporta rispetto al meccanismo della deglutizione, infatti questo presidio ostacola il naturale movimento di risalita della trachea.

Queste considerazioni hanno indotto a tentare di minimizzare, quando possibile, l'uso della tracheostomia in favore della ventilazione non invasiva (NIMV). In questo caso oltre ad eliminare gli svantaggi rispetto all'intubazione naso o oro-tracheale si annullano anche gli effetti negativi causati dalla ventilazione invasiva e in particolare i problemi di infezione che sono stati analizzati in precedenza.

Pertanto l'obiettivo primario durante lo svezzamento sarà quello di svezzare il paziente dal tubo endotracheale e non certo dal ventilatore, che in qualsiasi momento potrà, se necessario, essere utilizzato a seconda del quadro clinico ed emogasanalitico.

Nel 1996 Bach pubblica uno studio effettuato su 49 pazienti con insufficienza respiratoria causata da deficit di origine neuromuscolare intubati o tracheostomizzati 35 dei quali sottoposti a ventilazione meccanica 24 h su 24. Questi pazienti sono stati decanulati e la ventilazione invasiva sostituita con quella non invasiva. Tutti i soggetti capaci di generare dei picchi di flusso espiratori durante le manovre di tosse assistita (PCEF) superiori ai 160 litri minuto, indipendentemente dalla capacità vitale, sono stati "liberati" dalla cannula, mentre quelli al di sotto di tale limite hanno richiesto una nuova intubazione.

Ciò significa che la possibilità di generare flussi espiratori capaci di mobilitare le secrezioni è la condizione necessaria per riuscire a eliminare il tubo o la cannula tracheostomica. Tutto questo però implica una tempestiva e appropriata applicazione della ventilazione non invasiva e un'importante utilizzo della fisioterapia respiratoria.

La presenza di secrezioni richiede la tempestiva applicazione di metodiche di fisioterapia respiratoria.

Laddove il deficit muscolare espiratorio impedisca l'attuazione della tosse, è possibile supportare la muscolatura espiratoria con una compressione che includa sia torace che addome effettuata manualmente da uno o eventualmente due operatori definita tosse assistita.

Per quanto riguarda invece il deficit della muscolatura inspiratoria e di conseguenza la fase inspiratoria della preparazione al colpo di tosse assistita vengono utilizzate le metodiche che favoriscono la riespansione o quanto meno la ventilazione in tutte le



regioni polmonari. Quando la capacità vitale è inferiore ai 1500-2000 ml. e i normali esercizi di incentivazione volumetrica risultano essere inefficaci e talvolta anche controproducenti (insorgenza fatica, aumenta il respiro paradossale) è possibile ottenere un significativo aumento della capacità inspiratoria (IC) con l'ausilio di apparecchiature esterne che consentono di insufflare aria a pressione positiva all'interno delle vie aeree. L'incremento di volume così ottenuto permette di accumulare energia potenziale da parte del polmone e della gabbia toracica (aumento della pressione del recoil elastico), che viene poi restituita in fase espiratoria consentendo un aumento dei flussi e volumi espirati e grazie al meccanismo di interazione gas-liquido verrà favorito anche il trasporto del muco verso le regioni più centrali.

Il sistema più semplice e più facile da reperire è il pallone Ambu e come interfaccia si può utilizzare la cannula tracheostomica quando presente o in alternativa una maschera facciale.

Sempre con le medesime interfacce sarà possibile utilizzare, se disponibile, un ventilatore, programmando alcuni atti respiratori in modo da allungare il tempo inspiratorio (3-5 secondi) e raggiungere la pressione di picco di 40 cm. H<sub>2</sub>O.

Da ultimo l'insufflazione-esufflazione meccanica (MI-E) attuata con l'apposito apparecchio già ampiamente collaudato, che supportata la fase inspiratoria con una pressione positiva (da +30 a +50 cm H<sub>2</sub>O) e inoltre con una pressione negativa in fase espiratoria (da -30 a -50 cm H<sub>2</sub>O) crea una depressione capace di incrementare ulteriormente i picchi di flusso espiratori.

Ultimo, ma non per questo meno importante, è da ricordare il posizionamento con i relativi benefici che comporta il cambio regolare delle diverse posture permettendo di variare la distribuzione regionale della ventilazione e di conseguenza ventilare preferenzialmente zone polmonari diverse consentendo così un'azione di prevenzione delle complicanze e miglioramento degli scambi respiratori. Inoltre, la posizione supina consente una riduzione del volume residuo e risulterà quella in cui il soggetto sfrutterà al meglio il lavoro del diaframma, mentre quella seduta, anche se più faticosa, diminuirà il rischio di complicanze a causa dell'aumento della capacità funzionale residua. Infine, sempre in merito al posizionamento, in caso di atelettasia, l'utilizzo delle posture anti-declivi, consentirà una efficacia senza dubbio maggiore delle manovre di riespansione.

In conclusione un programma precoce e mirato di fisioterapia respiratoria in combinazione con la open ventilation o con la ventilazione non invasiva, può aiutare l'intera équipe nella gestione della fase acuta del paziente tetraplegico, nella riduzione

delle complicanze respiratorie e/o nella programmazione dell'eventuale svezzamento dalla cannula tracheotomia e dal ventilatore meccanico.

#### Gli effetti della lesione midollare sul sistema respiratorio:

Gli effetti di una lesione midollare sul sistema respiratorio, come sugli altri sistemi del corpo dipende dal livello e dalla complessità della lesione.

- Con una lesione cervicale a livello C4 o più alta, tutti i muscoli coinvolti nella respirazione incluso il diaframma sono paralizzati. Il risultato è di solito una perdita permanente della capacità di respirare autonomamente. In queste situazioni è necessario un supporto ventilatorio di tipo meccanico.
- Le lesioni vicine al livello C4 possono lasciare il diaframma indebolito o paralizzato. Le lesioni sotto il livello C4 potrebbero permettere un controllo totale o parziale dei movimenti del diaframma, ma tendono a ridurre la capacità respiratoria, a causa della paralisi degli altri muscoli coinvolti nel processo.
- Le lesioni toraciche tra T6 e T12 o più alte hanno un effetto lesivo sui muscoli situati tra le costole ed i muscoli dell'addome: questo comporta incapacità di tossire ma non influisce sulla normale respirazione.
- Le lesioni sotto il livello T12 di solito non hanno effetti sui muscoli coinvolti nella respirazione poiché il sistema respiratorio di solito non è colpito nel suo funzionamento dalle lesioni nella zona lombare o sacrale del midollo spinale.

#### Tipo di complicazioni:

a - Complicazioni gravi (a breve termine)

- problemi di ventilazione
- arresto respiratorio
- atelettasia
- infezioni respiratorie
- polmonite
- embolia polmonare
- sindrome da difficoltà respiratoria

- pneumotorace ed emotorace traumatico
- fratture sternali

#### b - Complicazioni a lungo termine

##### Apnee notturne

#### a. Complicazioni gravi a breve termine

Le persone che hanno appena subito una lesione al midollo spinale sono generalmente molto seguite durante la fase iniziale per tentare di evitare tutte quelle complicazioni prevedibili che possono sorgere. Le complicazioni dipendono dal livello della lesione ed alcune delle più comuni complicazioni che potrebbero sorgere sono indicate qui di seguito.

#### Problemi di ventilazione

I problemi di ventilazione possono sorgere quando i muscoli necessari alla respirazione sono paralizzati. Come discusso nella sezione ‘Effetti della lesione midollare’, una lesione midollare potrebbe causare paralisi, con un livello dipendente dalla gravità della lesione. Un danno all’attività dei muscoli riduce l’efficacia del processo di respirazione e può portare i polmoni a non essere in grado di fornire al sangue abbastanza ossigeno o di rimuovere l’anidride carbonica prodotta dal corpo. La situazione in cui il livello di ossigeno nel sangue è basso ed il livello di anidride carbonica è alto è chiamata problema di ventilazione.

Segnali e sintomi dei problemi di ventilazione:

- la cute del paziente risulta calda al tatto
- colorazione bluastra della bocca e delle labbra
- accorciamento del respiro
- stato confusionale
- stato di incoscienza (nei casi più gravi)

Il trattamento potrebbe comportare la somministrazione di ossigeno, e nei casi più gravi, qualche forma di ventilazione assistita.

### Arresto respiratorio

Le persone con un alto livello di lesioni sono a rischio di arresto respiratorio.

La paralisi totale o parziale dei muscoli coinvolti nella respirazione impone un ulteriore sforzo ai muscoli ancora funzionanti: queste fibre muscolari possono però non reggere il carico di lavoro e "stancarsi"; nei casi più gravi questo affaticamento può bloccare i muscoli e la respirazione rischia di interrompersi.

Le complicazioni respiratorie, come l'Atelettasia e le infezioni (che comportano un accumulo di secrezioni nei polmoni – discusse nella parte successiva) possono creare delle difficoltà nella respirazione, aumentando quindi il lavoro dei muscoli e portando così ad un rischio di affaticamento degli stessi. Inoltre, nelle persone con un alto livello di lesione, si riscontra un rischio di arresto respiratorio causato dai cibi contenuti nello stomaco che entrano nei polmoni durante le prime 48 ore e oltre dopo la lesione; questo è causato da una combinazione della perdita della capacità di tossire e dalla perdita dell'attività muscolare che normalmente muove il cibo attraverso il tratto digestivo e mantiene i contenuti dello stomaco lontani dalle vie respiratorie. Questa grave situazione è data dal cibo che dall'esofago si muove dentro i polmoni: i contenuti dello stomaco sono acidi e corrosivi e inalandoli possono causare danni e shock al sistema respiratorio. L'embolia polmonare (altra causa discussa qui di seguito) potrebbe provocare un arresto respiratorio.

L'arresto respiratorio è un'emergenza e richiede immediata assistenza .

### Atelettasia

Durante la prima fase dopo la lesione, la riduzione dei movimenti polmonari combinata all'immobilità può provocare delle secrezioni, come il muco, che vengono raccolte nella parte bassa dei polmoni. Questo accumulo può causare un blocco dei bronchioli o dei polmoni (atelettasia). L'area affetta si riduce e diventa più rigida perdendo la sua normale consistenza spugnosa: se questa situazione non si corregge entro poche settimane i cambiamenti possono diventare permanenti, rendendo la respirazione meno efficiente. La polmonite (vedi sotto) potrebbe svilupparsi dopo l'atelettasia.

Segni e sintomi dell'atelettasia:

- dolore al torace (se c'è sensibilità)
- lentezza e difficoltà nel respirare
- tosse (se i muscoli dell'apparato respiratorio la permettono)

Il trattamento potrebbe includere la somministrazione di ossigeno per aiutare la respirazione e la percussione e il drenaggio posturale potrebbero essere utilizzati per aiutare a rimuovere il muco (il drenaggio a percussione comporta la battitura del torace per liberarlo dal muco, mentre il drenaggio posturale comporta l'inclinazione del corpo per permettere al muco di essere drenato grazie alla gravità).

### Infezioni respiratorie

Se i normali processi protettivi dei polmoni sono limitati dall'impossibilità di tossire e quindi di rimuovere il muco, allora possono svilupparsi velocemente diverse infezioni poiché il muco fornisce un buon ambiente per la crescita dei batteri e dei virus.

Tra le infezioni respiratorie si trovano i raffreddori, le bronchiti (infiammazioni dei bronchi), bronchiti (infiammazione delle bronchiolo) e polmoniti. La polmonite sarà discussa qui di seguito.

Segnali e sintomi generali delle infezioni respiratorie possono includere: accorciamento del respiro, tosse (se i muscoli dell'apparato respiratorio lo permettono), stanchezza, emicrania, arrossamento del volto ed aumento della temperatura.

Spesso un trattamento non è necessario, tuttavia, poiché per l'atelettasia, è necessaria la somministrazione di ossigeno per respirare, e il drenaggio a percussione e posturale potrebbe essere utilizzato per aiutare a rimuovere il muco. Normalmente vengono somministrati dei medicinali come gli antibiotici contro le infezioni batteriche.

### Polmonite

La polmonite è un'infezione che contagia sia le sacche d'aria che gli alveoli presenti nei polmoni. Il fluido aumenta nelle sacche d'aria rendendo i polmoni duri e meno spugnosi e quindi rendendo più difficile la normale respirazione. La raccolta di fluido nelle sacche d'aria è dovuta alle infezioni, tuttavia, nelle persone con lesione midollare la raccolta delle secrezioni nella parte più bassa dei polmoni è maggiore poiché è dovuta ad un ridotto movimento polmonare e ad una forzata immobilità.

Segnali e sintomi della polmonite:

- accorciamento del respiro
- dispnea
- tosse (se i muscoli dell'apparato respiratorio la permettono)
- stanchezza
- emicrania
- febbre
- colorazione bluastra della pelle
- pulsazioni rapide del cuore
- dolore toracico
- muco spesso, verdino, e di odore sgradevole.

I trattamenti variano in base alla gravità della polmonite e portano ad un trattamento che cerca di controllare l'infezione e cerca di rimuovere il muco polmonare in eccesso.

### Embolia polmonare

Tutte le persone con una lesione midollare sono a rischio di embolia polmonare, che è un blocco dei vasi sanguigni dei polmoni. Questa ostruzione comporta che il tessuto polmonare che è servito da questi vasi sanguigni si ritrova senza ossigenazione e quindi può essere danneggiato da questa privazione. L'embolia polmonare è di solito causata da un coagulo di sangue che si è staccato da un coagulo di sangue più grosso presente nella parte inferiore della gamba (trombosi venosa). e che è andato a bloccare delle vene più piccole. La trombosi venosa è spesso causata da una immobilità prolungata successivamente alla lesione.

I segnali e i sintomi dell'embolia polmonare potrebbero essere vaghi o somigliare a sintomi associati ad altre malattie. Essi includono:

- leggera febbre, sudorazione
- una tosse che inizia improvvisamente e che potrebbe produrre del muco insanguinato
- attacco improvviso di affanno e di dispnea
- rapida respirazione
- colorazione bluastra della pelle, della bocca e delle labbra

- aumento del battito cardiaco (tachicardia)
- svenimento
- agitazione ed ansietà
- dolore al torace (se è presente sensibilità).

L'embolia polmonare può essere difficile da diagnosticare nelle persone con lesione midollare. Piccole ostruzioni potrebbero rimanere non scoperte, ma un blocco massiccio può bloccare la respirazione di una persona. Inoltre, la pressione sanguigna aumenta dopo l'ostruzione e può portare ad uno scompenso cardiaco.

L'embolia polmonare è la maggiore complicazione che si può verificare dopo una lesione midollare, in particolare nel primo anno dopo la lesione. Il periodo di massimo rischio è tra la prima e la seconda settimana dopo la lesione sino alla dodicesima. Le persone con tetraplegia (C1-C4) ne sono più colpite. Una diagnosi precoce ed un trattamento efficace hanno un'alta priorità nella cura delle persone mielose: normalmente vengono utilizzati medicinali anticoagulanti, e nei casi più gravi medicinali per dissolvere i coaguli.

#### Sindrome da difficoltà respiratoria

Questa complicazione consiste in un accumulo di fluido nei polmoni. Essa rende difficoltosa la respirazione a causa dei bassi livelli di ossigeno nel sangue.

Durante la fase di shock spinale si ha un abbassamento della pressione sanguigna (ipotensione) normalmente dovuta alla dilatazione dei vasi sanguigni posti sotto il livello della lesione. Spesso questo abbassamento della pressione viene trattato dai medici con tecniche che normalmente vengono utilizzate per alzare la pressione nelle persone che hanno perso un grande quantitativo di sangue. Tuttavia in caso di lesione spinale questo trattamento può portare ad un aumento di pressione nei vasi sanguigni dei polmoni costringendo il fluido a passare dai vasi alle sacche polmonari.

Segnali e sintomi:

- respiro rapido e poco profondo
- aumento dell'uso dei muscoli localizzati nel collo e nelle spalle per aiutare la respirazione

- ansietà, irritabilità, confusione, coma

La sindrome da difficoltà respiratoria è molto seria e deve essere gestita nel modo più appropriato. Il trattamento consiste in metodi per spingere il fluido che è confluito nei polmoni a ritornare dentro i vasi sanguigni; ad esempio alzando la testa del paziente (ove possibile) per ridurre la pressione sanguigna nei polmoni, somministrando alcuni medicinali (come i diuretici) e ossigeno. La persona potrebbe aver bisogno di essere intubata e di ricevere una ventilazione meccanica.

#### Pneumotorace ed emotorace traumatico

Il pneumotorace traumatico (aria nello spazio tra i polmoni e la cassa toracica) e l'emotorace (sangue nello spazio tra i polmoni e la cassa toracica) potrebbero essere causati da lesioni al torace associate alla lesione midollare, in particolare nelle lesioni a livello toracico. Le persone che soffrono di queste complicazioni rivelano ovvie difficoltà respiratorie e i medici sono in grado di identificare il problema tramite esami clinici e raggi X. Il trattamento coinvolge la rimozione del sangue o dell'aria dalla cavità toracica – i volumi più piccoli potrebbero essere eliminati utilizzando un ago, mentre per la rimozione di volumi maggiori potrebbe necessitare di un drenaggio toracico che può essere effettuato attraverso una piccola incisione.

#### Fratture sternali

In molti casi l'incidente che ha causato la lesione al midollo spinale può anche causare fratture allo sterno. Questo tipo di frattura è comunemente associata a lesioni spinali a livello toracico. Essa può essere diagnosticata attraverso esami clinici e raggi X. Essa causa dolore in prossimità del torace e può causare difficoltà respiratorie. Come risultato delle complicazioni associate all'incapacità di respirare efficacemente, possono emergere problemi di ventilazione e di infezione.

#### **b. Complicazioni a lungo termine**

Mentre le complicazioni elencate sopra sono un rischio per le persone mielose in fase acuta, altre complicazioni come le infezioni respiratorie possono continuare o ripresentarsi nel lungo periodo. Ad esempio si può sviluppare l'apnea notturna.



### Apnee notturne

L'apnea notturna è una complicazione che si manifesta durante il sonno con delle interruzioni occasionali della respirazione. La persona potrebbe non essere conscia di quello che sta accadendo e come effetto minimo questo causa molta stanchezza ed emicrania al risveglio. Nel caso peggiore potrebbe invece essere fatale! Le persone con lesioni C1- C3 non hanno disturbi sul diaframma, ma il controllo automatico della respirazione potrebbe essere alterato e quindi potrebbe portare a sviluppare l'apnea notturna durante i primi tre cinque mesi dopo la lesione.

Segnali e sintomi:

- periodi di tempo con mancanza di respirazione durante il sonno
- stanchezza durante il giorno
- emicrania al risveglio

russare rumorosamente

Esami e metodi di valutazione

In caso di lesione midollare, gli esami ed i controlli periodici delle vie respiratorie dovrebbero essere effettuati regolarmente iniziando il prima possibile dopo la dimissione. Una serie di misurazioni possono effettuare chiaramente se la situazione di un paziente sta migliorando o peggiorando. Le difficoltà respiratorie nei primi giorni e nelle settimane successive alla lesione possono creare gravi problemi, è molto importante quindi che tutti gli esami del caso siano effettuati.

### Esami fisici

Un primo esame che una persona con lesione midollare deve effettuare comprende il controllo dell'ostruzione delle vie aeree ed una valutazione del torace. La forma e la dimensione del torace, la respirazione, l'espansione del torace e dei movimenti addominali sono tutti valutati attentamente. Ogni deformità visibile potrebbe indicare altre lesioni, come ad esempio una frattura delle costole (che necessita un trattamento particolare ed influisce anche sulle cure delle altre fratture eventuali).

In una prima analisi il ritmo respiratorio potrebbe sembrare normale, ma nel caso di una lesione alta questo può peggiorare in pochi giorni o in poche settimane, poiché i muscoli

respiratori non alterati dalla lesione si affaticano a causa del carico di lavoro incrementato. Se la respirazione è profonda ed il ritmo aumenta improvvisamente potrebbe essere un sintomo del fatto che la respirazione non fornisce abbastanza ossigeno al corpo.

Una respirazione normale ha un ritmo di 14/20 respiri al minuto. Una respirazione profonda e rapida ha una velocità di circa 30/35 respiri al minuto.

I medici effettuano controlli tramite palpazione, percussione e l'ascolto del torace con uno stetoscopio. La palpazione aiuta a percepire il torace e ad ascoltare i movimenti dello stesso durante la respirazione. La percussione invece serve a sentire i rumori prodotti dal torace con semplici colpi delle dita sullo stesso: i polmoni normalmente hanno un suono vuoto, ma se il tessuto polmonare è pieno di secrezione, di sangue o altri fluidi, il suono risulta essere più pieno e "duro".

Lo stetoscopio viene utilizzato per scoprire qualsiasi suono anomalo proveniente dei polmoni, e che potrebbe indicare lesioni o altri problemi. Crepitii o suoni simili a bolle d'aria che si schiudono indicano che gli alveoli potrebbero essere parzialmente collassati o pieni di fluido, un sibilo o dispnea indicano invece che le vie aeree si sono ristrette a causa di secrezioni polmonari. I rumori che "grattano" potrebbero indicare un danno alle membrane dei polmoni (pleure): qualsiasi danno alle membrane è di solito molto doloroso, ma poiché una persona con lesione midollare potrebbero non percepire il dolore, l'ascolto del torace è un utile metodo per scoprire queste problematiche.

I movimenti del torace e dell'addome possono essere utili per diagnosticare il livello di lesione, in particolare nei pazienti incoscienti. Alti livelli di lesione causano una respirazione con normali movimenti del torace, ma con accentuati movimenti del diaframma e dell'addome.

La capacità di tossire è un buon indicatore della funzionalità dei polmoni. Se la persona non è in grado di tossire o può solo tossire debolmente, allora è probabile che si tratti di una lesione alta, toracica o cervicale. L'incapacità di tossire sta ad indicare che il fluido presente nel torace (es. muco) non può essere eliminato e quindi molto probabilmente sarà necessario un drenaggio toracico.

### Test sulla funzionalità polmonare

Il test sulla funzionalità polmonare utilizza un dispositivo semplice, affidabile ed efficace chiamato spirometro. Questo tipo di test può essere utilizzato per una diagnosi iniziale, per scoprire complicazioni respiratorie e per valutare gli effetti delle cure e dei trattamenti effettuati sul paziente. Questo tipo di test fornisce anche ulteriori informazioni diagnostiche ed aiuta a monitorare i progressi e a scoprire eventuali problemi che si stanno sviluppando a livello delle vie aeree. La misura della dimensione dei polmoni e della loro capacità può essere presa abbastanza facilmente con uno spirometro: questa misurazione fornisce la capacità ed il volume polmonare durante la fase di espirazione.

### Capacità vitale e capacità residua funzionale

La paralisi dei muscoli respiratori riduce la quantità d'aria che può essere inspirata ed espirata: questo volume è definito capacità vitale. Per capacità vitale si intende una persona in grado di respirare profondamente e di tossire in modo efficace. Una capacità vitale di meno di un litro (25% del normale) indica che sarà necessario un supporto ventilatorio. In molti casi la capacità vitale aumenta nelle prime settimane dopo la lesione ed entro tre mesi il valore iniziale potrebbe essere duplicato. Speciali esercizi di respirazione possono aiutare a migliorare questa situazione.

La capacità residua funzionale rappresenta la quantità di aria nei polmoni dopo un normale respiro. La capacità funzionale residua normalmente rientra nei limiti vitali anche dopo una lesione midollare, tuttavia le secrezioni polmonari si accumulano nelle piccole vie aeree e possono gradualmente causare una riduzione della capacità residua funzionale.

### Volume di espirazione

Questa è la quantità di aria che può essere espirata forzatamente dopo una respirazione normale. Dopo aver subito una lesione midollare alta questa quantità residua d'aria espirata può essere ridotta a zero.

### Gas ematici

Le analisi del sangue forniscono informazioni sui gas che vengono scambiati tramite i polmoni. Tali analisi informano sui livelli di ossigeno, sui livelli di anidride carbonica e sull'acidità sanguigna (PH) presente nel sangue. I movimenti limitati del torace che si possono verificare dopo una lesione midollare alta possono portare ad avere alti livelli di anidride carbonica del sangue ed un aumento dell'acidità sanguigna.

Per minimizzare la quantità dei prelievi di sangue, sono state sviluppate delle tecniche non invasive per misurare i livelli di ossigeno nel sangue. La pulsazione ossimetrica è un metodo semplice e non invasivo che utilizza una sonda (collegata ad una unità computerizzata) che viene attaccata al dito o al lobo dell'orecchio del paziente.

#### b. Strategie di prevenzione e di trattamento

##### Gestione della fase acuta

Nel ricovero post trauma la cura si basa sul livello e sugli effetti della lesione al midollo spinale. Una lesione alta causa la paralisi del diaframma (C4 o superiore) e porta alla necessità di un supporto ventilatorio immediato e permanente. Livelli di lesione più bassi hanno un minor effetto sulla funzionalità respiratoria, e sulle lesioni a livello lombare e sacrale normalmente non hanno effetto sulla respirazione.

### Ossigeno

A breve termine, l'ossigeno può essere necessario per rianimare persone con lesioni alte, mentre nelle lesioni cervicali basse che non hanno effetto sul diaframma mentre l'ossigeno potrebbe essere necessario se qualche muscolo respiratorio ha un efficacia ridotta la respirazione non è abbastanza lunga da permettere un'entrata sufficiente o l'uscita adeguata di anidride carbonica dai polmoni.

### Intubazione/ventilazione

L'intubazione/ventilazione potrebbero essere necessarie nel caso di lesioni midollare alte. L'intubazione comporta l'inserimento di un tubo nella trachea tramite la bocca o il naso ed il tubo viene attaccato ad un ventilatore per aiutare la respirazione. Queste vie aeree artificiali potrebbero essere necessarie nel primissimo momento in cui si ha l'incidente che porta alla lesione, normalmente però vengono utilizzate quando gli esami indicano che la respirazione non è buona.

Nella maggior parte dei casi l'intubazione è una procedura limitata nel tempo perchè comporta l'atrofizzazione dei muscoli necessari alla respirazione. L'intubazione può essere molto stressante a causa della paura e dell'ansietà derivata dal fatto che la persona intubata non riesce a parlare.

### Tracheotomia e aspirazione

Una tracheotomia comporta l'inserimento di un tubo attraverso un'incisione apportata alla trachea. Questa tecnica viene utilizzata quando è necessaria una ventilazione di lungo termine tramite ventilatore meccanico.

Oltre a fornire una connessione con un ventilatore meccanico, le tracheotomie rendono più facile la rimozione delle secrezioni dalle vie aeree tramite l'aspirazione. La tracheotomia risulta essere più confortevole rispetto all'intubazione e di solito questa tecnica evita le complicazioni di un'intubazione di lungo termine.

### Anticoagulanti

Per prevenire lo sviluppo di un'embolia polmonare, che può aggiungere ulteriori difficoltà respiratorie, alla maggior parte delle persone con lesione midollare vengono dati medicinali per prevenire la coagulazione del sangue. Normalmente questi farmaci vengono somministrati nei periodi di alto rischio, ovvero nei tre mesi successivi alla lesione midollare. I dosaggi devono essere adattati a fornire la protezione massima da un'eventuale trombosi venosa e da un'embolia polmonare, senza però causare complicazioni.

### Gestione a lungo termine

Passata la fase acuta, una gestione di lungo termine viene normalmente adottata. Una lista delle tecniche utilizzare è elencata qui sotto:

### Esercizi di respirazione

Esercizi di respirazione mirati possono migliorare la potenza ed il funzionamento dei muscoli coinvolti nella respirazione e facilitare la ventilazione polmonare nelle persone con Lesione midollare.

Inoltre per eseguire degli esercizi, possono essere adottate delle tecniche passive. Una tecnica consiste nel fornire aria ai polmoni ad una pressione leggermente superiore a quella normale tramite un'insufflatore o una tracheotomia. Questo aiuta a respirare profondamente, ad espandere il torace, e ad aprire maggiormente le vie aeree introducendo ossigeno sito ai tessuti più sofferenti perchè carenti di ossigeno. Quest'ultima tecnica è particolarmente utile per le persone tetraplegiche che ha limitati movimenti del torace.

#### Tosse assistita

Questa tecnica è essenziale per le persone con lesione che non riescono a tossire da sole. Questa tecnica aiuta a rimuovere le secrezioni in eccesso dalle vie respiratorie e a ridurre il rischio di infezioni ed altre complicazioni. Questa tecnica implica l'applicazione di una pressione ferma e decisa subito sotto alla gabbia toracica mentre il paziente espira e cerca di tossire. La durata della procedura ed il giusto controllo della pressione applicata sono molto importanti per evitare di causare danni alla struttura ossea del paziente.

#### Drenaggio posturale

Questa tecnica utilizza la gravità per rimuovere le secrezioni dalle vie aeree. La procedura consiste nel far sporgere il paziente circa 45 cm fuori dal letto ospedaliero e di girarlo in diverse posizioni per drenare il muco dai polmoni verso le vie aeree principali.

#### Drenaggio a percussione

Questa tecnica comporta delle percussioni forti sul torace per aiutare a "staccare" le secrezioni prodotte delle vie aeree che si sono depositate. La tecnica migliore consiste nel partire a percuotere i polmoni dalla loro parte più bassa risalendo verso l'alto.

#### Cambiamento della postura

Questa tecnica è molto importante per le persone con lesione al midollo spinale per diverse ragioni. Infatti, oltre a prevenzione le lesioni da decubito, il regolare cambiamento del posizionamento del paziente aiutano a muovere le secrezioni

polmonari evitando degli accumuli che potrebbero avere effetti negativi sulla respirazione ed aumentare lo sviluppo di infezioni.

Complessivamente, il potenziale di morbidità e mortalità dei disturbi respiratori in sonno (SDB), è più elevato nelle lesioni cervicali e toraciche alte del midollo spinale, in particolare nelle persone con ventilazione assistita (Cotton et al. 2005; Shavelle et al 2006). I SDB comprendono anomalie del pattern respiratorio (pause nella respirazione) e alterazioni dell'efficienza della ventilazione durante il sonno. L'OSA rappresenta il più comune di questi disturbi (Young et al. 1993; Ohayon et al 1997).

I soggetti con lesioni del midollo spinale (SCI), comunemente lamentano difficoltà ad addormentarsi.. Appare evidente che la frequenza dei disturbi respiratori in sonno è maggiore negli individui con SCI, soprattutto per quanto concerne le apnee ostruttive. Inoltre, vi è una correlazione tra i disturbi in sonno, il livello della lesione midollare, l'età, il BMI, la circonferenza collo e addominale, e l'utilizzo di farmaci sedativo - ipnotici. La regolazione del respiro è infatti dipendente dal ritmo sonno – veglia.

Pertanto, è importante essere consapevoli dei meccanismi di base di regolazione e controllo del sonno e degli stati di veglia. La posizione supina riduce la capacità vitale nei soggetti tetraplegici, e la ridotta capacità di risposta alla PaCO<sub>2</sub> può ulteriormente diminuire la riserva respiratoria.

Ci può anche essere una potenziale disparità tra la respirazione diurna e notturna, dato che i soggetti con parziale riduzione del tono muscolare, sono suscettibili a sviluppare apnee in sonno, ma anche altri disturbi legati all'ipoventilazione morfeica, che può essere ulteriormente aggravata durante la fase REM del sonno (rapid eye movement).

#### Caratteristiche della sindrome delle apnee in sonno in pazienti tetraplegici:

La prevalenza della sindrome delle apnee in sonno in pazienti tetraplegici è di circa più di due volte superiore rispetto alla popolazione sana. (Young T et al 1993, Cahan C et al 1993). Nel 1968 Adey e i suoi collaboratori hanno analizzato le alterazioni del sonno attraverso l'EEG in 18 soggetti con lesione midollare e hanno descritto una architettura del sonno frammentata, con riduzione del sonno profondo e della fase REM, nei pazienti tetraplegici.

Anche i paraplegici presentavano delle alterazioni del pattern di sonno, ma una struttura, comunque, più stabile tra le diverse fasi e il sonno REM. Sebbene già nel 1982 Braun e i suoi colleghi (Braun SR et al 1982) avessero esaminato 11 soggetti tetraplegici con l'ossimetria notturna, ed avessero trovato dei risultati alterati in due pazienti, solo da pochi anni è stato riconosciuto tale fenomeno (McEvoy DR et al 1995, Cahan C et al 1993).

Un'aumentata incidenza della sindrome delle apnee ostruttive in sonno e dei disturbi respiratori nei Pazienti tetraplegici può essere il risultato della paralisi dei muscoli intercostali e addominali, della compromissione dell'attivazione del diaframma (soprattutto nelle lesioni sotto C5), dell'elevata resistenza delle vie aeree superiori, della posizione assunta durante il sonno, dei trattamenti per la spasticità, dell'indebolimento dei muscoli laringei dovuti alla precedente intubazione, così come significativi cambiamenti delle risposte riflesse compensatorie al carico ventilatorio, dovuto alla distruzione del feedback afferente dai recettori della gabbia toracica. Tuttavia, la fisiopatologia della SAS nei tetraplegici non è ancora del tutto compresa.

Diversi studi suggeriscono l'esistenza di un legame tra le apnee in sonno e le morbidità e mortalità cardiovascolari nei soggetti non paralizzati (He J et al 1988, Lavie P et al 1995, Yekutieli M et al 1989). In accordo con i risultati dello studio di Burns (Burns SP et al 2001), si è riscontrato un aumentato utilizzo delle terapie cardiovascolari nei pazienti tetraplegici con disturbi respiratori in sonno.

Il fatto che l'apnea ostruttiva abbia una più alta frequenza nei tetraplegici con patologie cardiache (ischemiche e non) e rappresenti una delle principali cause di morte in questi soggetti (DeVivo MJ et al 1993, Whiteneck GG et al 1992), potrebbe sottintendere una relazione tra queste due comorbidità.

Il fatto che l'alta incidenza dei disturbi respiratori nei pazienti tetraplegici che non lamentano problemi durante la giornata, ma che manifestano numerosi eventi di desaturazione notturna, sottolinea l'importanza di una sistematica valutazione del sonno e controlli di follow-up nel tempo in tali soggetti.



## **4.2 DISFUNZIONI AUTONOMICHE IN PAZIENTI CON LESIONI MIDOLLARI**

In aggiunta alla paralisi, la lesione midollare (SCI), comporta anche significative disfunzioni del sistema nervoso autonomo (Krassioukov and Claydon, 2006).

Mentre la lesione in se generalmente colpisce solo una piccola area del midollo spinale, l'effetto di questa distruzione locale può comunemente essere constatato in tutte le funzioni spinali autonome, sia del simpatico che del parasimpatico. C'è, inoltre, una correlazione molto forte tra il livello della lesione midollare e la severità delle disfunzioni autonome.

Per esempio i soggetti con lesioni cervicali presentano un'instabilità della pressione arteriosa, con frequenti episodi, a riposo, di ipotensione alternati a episodi di ipertensione incontrollata, in un processo di disregolazione autonoma (Krassioukov and Claydon, 2006). Inoltre, la lesione cervicale altera, non solo la regolazione respiratoria motoria del diaframma, ma anche il controllo autonomo delle funzioni bronco – polmonari, avente come risultato un' anomala secrezione bronchiale, una ipersensibilità delle vie aeree, e altri problemi respiratori (Fein et al, 1998; Singas, 1999, Grimm, 2000).

Entrambe queste condizioni erano assenti nei soggetti con lesioni toraciche o dorso - lomabri. Inoltre, le alterazioni cardiovascolari e respiratorie negli stasi acuti e conici della SCI sono tra le più comuni cause di morte in questi pazienti (De Vivo et al, 1999; Garshick 2005).

Inizialmente, dopo la lesione, vi è una riduzione o abolizione of sensory, motor, e delle funzioni riflesse del midollo spinale sotto il livello della lesione, condizione nota come shock spinale (Ditunno 2004). Quest'ultima è comunemente associata ad alterazioni cardiovascolari, specialmente se si tratta di lesioni cervicali. I soggetti con tali lesioni presentano un'ipotensione severa e una persistente bradicardia, comuni componenti del fenomeno noto come shock neurogenico (Krassioukov et al 2007). Le osservazioni cliniche suggeriscono che nella misura in cui una prolungata e severa ipotensione richieda una terapia vasopressiva , i risultati correlano con un buon recupero dopo la lesione midollare. Nei soggetti con lesione cervicale e toracica alta, la terapia

vasopressiva può essere richiesta per un massimo di 5 settimane dopo il danno midollare. (Atkinson 1996, Vale 1997; Nacimiento and Noth, 1999; Mathias and Frankel 2002; Hadley 2002). Glenn e i colleghi hanno segnalato che una severa ipotensione era presente in tutti i 31 tetraplegici con lesione midollare severa, e che la metà di questi richiedeva una terapia pressoria al fine di mantenere la loro corretta pressione arteriosa (Glenn and Bergman, 1997). In associazione a tale ipotensione, molti pazienti con lesione midollare acuta presentavano alterazioni severe della frequenza cardiaca. Nello stadio acuto post – lesionale, la bradicardia era manifesta in una percentuale tra il 64 e il 77% nei soggetti con lesioni cervicali, con evidenza di una maggior frequenza e gravità degli episodi entro le prime 5 settimane dall'evento (Piepmeier 1985, Winslow 1986, Lehmann 1987).

La bradicardia è meno comune tra i soggetti con alterazioni midollari dorsali, a tale livello il controllo simpatico cardiaco e il sistema vagale restano intatti, e provvedono ad un più bilanciato controllo cardiaco. Sia il livello che l'entità della lesione midollare determinano il grado di bradicardia. Infatti, è stato osservato che la bradicardia e l'ipotensione iniziali successivi alla lesione midollare perdura nei pazienti con una più severa distruzione del sistema autonomo cardiaco efferente (Furlan et 2003).

Comunque, la maggior parte dei soggetti con lesioni midollari cervicali e toraciche alte (sopra T6) possono presentare episodi di ipertensione arteriosa, e tale fenomeno è conosciuto come autonomic dysreflexia (AD) (krassioukov and Claydon). Tale condizione è caratterizzata da un drastico aumento della pressione arteriosa, con picco sistolico che raggiunge valori di 300 mmHg, e può essere accompagnato da una cefalea pulsante, da una riduzione della frequenza cardiaca, e da vampate di calore. (Mathias and Frankel 2002; Elliot and Krassioukov 2005).

Se tali episodi di AD non vengono trattati possono portare a delle gravi conseguenze quali, l'emorragia cerebrale, il distacco di retina, crisi epilettiche, aritmie cardiache, fino anche alla morte (Yarkony et al 1986; Pine et al 1991; Eltorai et al 1992; Claydon et al 2006). E' importante constatare come, sebbene AD, si presenti più frequentemente nello stadio cronico della lesione midollare, c'è un'evidenza clinica di come questi episodi di AD insorgano soprattutto nei primi giorni o settimane dall'evento (Silver 2000; Krassioukov et al 2003).

Per quanto concerne la patofisiologia dell'AD, sembra essere determinata da un'accentuata attivazione autonoma, conseguente alla perdita del controllo soprasspinale del sistema simpatico, ed è ulteriormente complicato da numerosi

fenomeni quali: riduzione completa dell'attività simpatica, interruzione dei riflessi, cambiamenti all'interno del midollo spinale, e all'interno dei circuiti periferici (Teasell et al 2000; Krassioukov and Claydon 2006; Krassioukov and Fehlings, 1999).

La perdita del controllo inibitorio, conseguente alla lesione midollare, è cruciale nello sviluppo dell'AD, determinante un'accentuazione dei circuiti riflessi caudali alla lesione, e dei neuroni simpatici pre – gangliari.

Altro importante fenomeno che si manifesta nella fase acuta del danno midollare è l'ipotensione ortostatica (Sidorov et al 2008). Il Consensus Committee of the American Autonomic Society and American Academy of Neurology definisce ipotensione ortostatica la condizione in cui vi è una riduzione maggiore o uguale di 20 mmHg della pressione sistolica e di 10 mmHg o più della pressione diastolica, dopo l'assunzione della posizione ortostatica, dalla supina. I sintomi che possono manifestarsi sono: ipostenia, facile faticabilità, vertigini, calo del visus, dispnea e agitazione.

La fisiopatologia dell'ipotensione ortostatica sembra determinata dall'interruzione del sistema efferente simpatico eccitatore, che dall'encefalo controlla i SPNs spinali, coinvolto nella vasocostrizione, causando un'alterazione del controllo pressorio a breve termine.

Altri aspetti possono contribuire allo sviluppo dell'ipotensione ortostatica nei pazienti con SCI: la ridotta concentrazione ematica di catecolamine, un'alterazione del sistema baroriflesso, una riduzione del volume plasmatico dato dall'iponatriemia (Frisbee and Steele, 1997), e il possibile decondizionamento cardiovascolare, dovuto probabilmente al prolungato periodo di allettamento (Vaziri 2003).

Le lesioni midollari possono influire anche sulla funzione respiratoria. La coordinazione tra il sistema somatico dei muscoli respiratori e il controllo autonomico dell'albero bronco – polmonare, risulta cruciale per la respirazione corretta e per un'adeguata ossigenazione ematica. La perdita dell'inspirazione volontaria del diaframma è la più importante caratteristica dei soggetti con SCI cervicale. Nello specifico, la preservazione dell'integrità midollare a livello dei segmenti C3-C5, successivamente al danno midollare, è cruciale per mantenere un respiro spontaneo.

Comunque, i soggetti con lesione cervicale incompleta (C3-C5), o in sede di C6-C8, mantengono il respiro spontaneo, e manifestano una riduzione della capacità vitale e un severo quadro restrittivo. Questo dipende da una parziale o completa paralisi dei muscoli inspiratori, inclusi gli intercostali parasternali (T1-T7), gli intercostali laterali esterni (T1-T12), e gli scaleni (C4-C8). La paralisi della muscolatura addominale (T7-

L1) impedisce l'aumento pressorio durante l'inspirazione forzata, alterando la contrazione diaframmatici. La funzione espiratoria muscolare, specialmente la capacità di determinare una tosse valida per la clearance delle vie aeree, può essere fortemente alterata nei soggetti con lesione midollare cervicale, a causa della paralisi dei muscoli addominali e di quelli intercostali interni (T1-T12).

Quindi, l'ipotensione, la disreflessia autonoma, le aritmie cardiache (inclusa la bradicardia persistente) sono determinate dalla perdita del controllo sopraspinale del sistema nervoso simpatico che frequentemente si verifica in Pazienti con lesione midollare severa a livello di T6 o più alte. Le linee guida correnti raccomandano, infatti: monitoraggio cardiaco e dei parametri emodinamici nella fase acuta dello SCI; il mantenimento di una pressione arteriosa minima di 85 mmHg nel corso della prima settimana dopo SCI; un immediato trattamento dello shock neurogeno e dell'aritmia cardiaca; e un'adeguata terapia della disreflessia autonoma. Inoltre, questi pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una Trombosi venosa profonda, e un'embolia polmonare, a causa della ridotta mobilità e, all'alterata attività fibrinolitica, e all'accentuata aggregazione piastrinica (Julio C. Furlan et al 2008).

### La disreflessia o iperreflessia autonoma

La Disreflessia o Iperreflessia Autonoma è una sindrome caratterizzata da un ricco corteo sintomatologico, innescato da una massiva scarica simpatico-riflessa a partenza da stimoli nocicettivi prevalentemente provenienti dalla vescica e dal retto, ma anche da altri organi in pazienti con lesione del M. S. al di sotto del metamero dorsale T6 ed al di sopra dell'emergenza dei nervi splanchnici, con midollo sottostante integro (Glenn MB et al 1997, Furlan JC et al 2003). Possono essere associati ai sintomi principali e prodromici di D. A. la cefalea e l'ipertensione arteriosa, sintomi quali la sudorazione, la piloerezione, uno stato d'ansia, la tachicardia o la bradicardia. L'Ipertensione Arteriosa, se non trattata precocemente, può sfociare secondariamente in altri sintomi acuti gravi, che mettono a rischio di vita il paziente mieloleso: crisi comiziali, fibrillazione atriale vs arresto cardiaco, emorragia cerebrale o subaracnoidea o retinica, coma (Eltoral I. et al 1992).

La patogenesi della D. A. riconosce stimoli nocicettivi quali impulsi afferenti, che entrano nel M. S. e scatenano la risposta simpatica, rappresentata dalla vasocostrizione generalizzata, dalla sudorazione e dalla piloerezione.

Dopo una lesione del M. S., le risposte sono esagerate rispetto a quelle che si osservano normalmente, a causa della perdita della inibizione soprasspinale. Gli effetti sono più marcati per le lesioni al di sotto di T6, perchè c'è un coinvolgimento del letto vascolare splanchnico.

La vasocostrizione determina l'ipertensione e a sua volta questa può stimolare una bradicardia e un'iperemia cutanea al di sopra della lesione (Moruzzi G et al 1991).

Poichè la D. A. è potenzialmente una minaccia di vita per il paziente medulloleso, qualora quest'ultimo lamenti cefalea o sudorazione copiosa, andrebbe controllata immediatamente la pressione arteriosa. Il riscontro di una ipertensione arteriosa richiede il posizionamento immediato del paziente dall'ortostatismo (se sta in standing) alla posizione assisa o in clinostatismo e la ricerca di un fattore scatenante della D. A., quale una distensione vescicale o rettale (McGuire EJ et al 1991), oppure altre possibili patologie internistiche (trombosi venosa in atto, ulcere da decubito, patologia del tratto gastroenterico dall'ulcera gastrica o duodenale ad una appendicite ecc.) (Mathè JF., Wanner MB et al 1987). Una mancata remissione dell'episodio ipertensivo, dopo l'esecuzione delle manovre di svuotamento vescicale o rettale, richiede il trattamento urgente con un farmaco Calcio antagonista per via sublinguale, quale la nifedipina o il verapamil.

Ancora nella persistenza del sintomo possono essere usati altri farmaci, quali i nitroderivati o i ganglioplegici o se necessario l'anestesia spinale.

Abbastanza maneggevoli e molto usati, in particolare per controllare e prevenire le crisi disriflessiche a partenza vescicale per un alterato tono dello sfintere liscio, sono i farmaci alfasimpaticolitici inibitori adrenergici, che bloccano l'effetto della noradrenalina ed adrenalina impegnando i recettori alfa a livello vasale e dello sfintere liscio vescicale (fenossibenzamina e prazosina, doxazosina).

La D. A. ricorrente può essere controllata con dosi regolari di agenti quali la guanetidina, cominciando con 5 mg per os pro die. La mecamilamina (non prescrivibile in Italia) è efficace se somministrata con dosi di 2.5 mg x 2 /die fin a raggiungere dosi di 0.25 mg, suddivise nella giornata.

In medullolesi che manifestano copiosa sudorazione senza segni di D. A., la sintomatologia può essere prevenuta con il rilascio transdermico di scopolamina.

Le indicazioni ad un trattamento chirurgico della D. A., in particolare la sfinterotomia dello sfintere liscio vescicale, persistentemente ipertonico, si verificano in condizioni ben individuate,

quali:

- vescica iperreflessica con marcata dissinergia vescico sfinterica resistente farmacologicamente
- reflusso ureterale ed elevato rischio di infezioni renali
- disreflessia autonoma acuta ricorrente.

In alternativa alla sfinterotomia può essere proposta la stimolazione delle radici sacrali anteriori o l'interruzione definitiva dell'arco riflesso con una radicotomia. In realtà le indicazioni chirurgiche al trattamento della D. A. sono oggi diventate eccezionali sia per gli efficaci presidi farmacologici utilizzati, ma soprattutto per le misure preventive e rieducative –riabilitative che sono precocemente messe in atto nella gestione del paziente con lesione midollare (153), che hanno consentito una drastica riduzione di incidenza della stessa fra le complicanze delle medullosezioni. Queste sono:

- nursing del paziente
- rieducazione vescicale
- rieducazione intestinale
- prevenzione dei decubiti
- prevenzione in corso di manovre endoscopiche
- sorveglianza internistica

### **4.3 COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI: IPOTENSIONE ORTOSTATICA E BRADICARDIA**

Nei pazienti medullolesi la diminuzione della massa muscolare funzionante, del ritorno venoso, della funzionalità respiratoria, l'alterazione dei meccanismi omeostatici di controllo alterano la normale cinetica cardiovascolare. L'attività muscolare è maggiormente ridotta nei soggetti con più alto livello lesionale, rispetto a quelli con livello più basso (Drory Y et al 1990), ciò determina una diminuzione di attività fisica che causa anche una riduzione dei livelli di HDL colesterolo e la comparsa di obesità, con aumentato rischio di patologie cardiovascolari (Brenes F et al 1986). Nelle lesioni midollari alte (sopra D6) è frequente l'ipotensione ortostatica con valori pressori inferiori o uguali a 100/60 che si manifesta clinicamente con: vertigini, cefalea, confusione mentale sino alla perdita di coscienza; la gravità della sintomatologia è legata al flusso cerebrale più che al valore assoluto della pressione arteriosa (Bricker BS et al 1977). Questo perché le lesioni midollari sopra T6 determinano un danno alle vie discendenti spinali che regolano l'attivazione dei neuroni simpatici pregangliari: si verifica dunque uno squilibrio nella regolazione autonoma del sistema cardiovascolare, con prevalenza dell'attività parasimpatica. Ciò determina ipotensione e perdita della regolazione pressoria riflessa. (VE Claydon et 2006, Claydon VE et al 2006). Nella fase acuta post-lesionale (ore-giorni) s'instaura uno stato transitorio di ipoeccitabilità, definito shock spinale, caratterizzato da paralisi flaccida della muscolatura con assenza dei riflessi tendinei e alterazioni della funzione autonoma: vasodilatazione periferica, ipotensione a riposo (shock neurogeno). Questa fase critica si risolve nell'arco di giorni o settimane, ma tali episodi di ipotensione ortostatica (caduta della pressione sistolica maggiore o uguale a 20 mmHg e della diastolica di 10 mmHg o più, dopo il passaggio dalla posizione supina a quella ortostatica) permangono talvolta anche per anni e con tendenza al peggioramento, caratterizzati da vertigini, confusione ed episodi sincopali. Esistono numerosi fattori predisponenti l'ipotensione ortostatica nei soggetti con SCI: la ridotta concentrazione ematica di catecolamine, un'alterazione del sistema baroriflesso, una riduzione del volume plasmatico dato dall'iponatriemia e il possibile decondizionamento cardiovascolare, dovuto probabilmente al prolungato periodo di allettamento. Gli episodi di ipotensione ortostatica si verificano con

maggiore probabilità nei soggetti tetraplegici, rispetto ai paraplegici. I tetraplegici, inoltre, tendono a manifestare cadute pressorie associate ai cambiamenti posturali di entità maggiore, rispetto ai paraplegici. (Illman A et al 2000 ). I soggetti con lesione midollare traumatica hanno un rischio maggiore di sviluppare ipotensione ortostatica rispetto ai soggetti con lesione non traumatica, come stenosi spinali. (McKinley WO et al 2002).

L'ipotensione ortostatica si manifesta spesso nei cambi posturali, nelle attività di trasferimento dalla carrozzina e nel periodo postprandiale. Uno dei principali fattori eziopatogenetici è rappresentato dalla stasi venosa degli arti inferiori che non è associata a meccanismi omeostatici vasocostrittivi di compenso per l'alterazione del sistema nervoso simpatico. La terapia è basata sulla cautela negli spostamenti in ortostatismo, sull'uso di fasce elastiche addominali e di calze elastiche agli arti inferiori, sull'uso del piano di statica con incremento progressivo dell'elevazione. In alcuni casi è necessaria dieta ipersodica, alfa-agonisti ( Bricker BS et al 1977), mineralcorticoidi (Groomes TE et al 1991). Nei tetraplegici si riscontra spesso bradicardia che può spingersi sino all'arresto cardiaco in tutte quelle manovre che aumentano il tono vagale (es. aspirazione tracheale in pz. con cannula) scarsamente controbilanciato, a livello del nodo del seno, dallo stimolo simpatico; in emergenza si rende necessario l'uso dell'Atropina e successivamente di stimolatori cardiaci(Kay MM et al 1984, Gilgoff IS et al 1991).

Gli episodi di bradicardia si verificano con maggiore frequenza e gravità entro le prime 5 settimane dall'evento acuto. (Glenn MB et al 1997). La bradicardia è meno comune tra i soggetti con alterazioni midollari dorsali basse, a tale livello il controllo simpatico cardiaco e il sistema vagale restano intatti e provvedono ad un più bilanciato controllo cardiaco. Non solo il livello, ma anche l'entità della lesione midollare determinano il grado di bradicardia. Infatti è stato osservato che la bradicardia e l'ipotensione iniziali perdurano nei pazienti con una più severa disfunzione del sistema nervoso autonomo. (Furlan JC et al 2003). La bradicardia asintomatica, non va trattata.

#### **4.4 ORMONI, METABOLISMO ED ELETTROLITI**

La secrezione ormonale ipofisaria è alterata dopo SCI. La secrezione di ACTH è normale in risposta a stimoli umorali ma non appropriata in risposta a stimoli neuromediati(Claus-Walker J et al 1982). Anche le risposte agli stress possono essere insufficienti, pur restando la corteccia surrenale capace di rispondere alla stimolazione



dell'ACTH. I livelli di TSH sono normali ma i livelli di ormone periferico mostrano un piccolo transitorio decremento. L'ormone della crescita può risultare insolitamente alto dopo SCI.

FSH e Testosterone calano transitoriamente dopo SCI.( Naftchi NE et al 1980) anche l'LH si riduce transitoriamente nella paraplegia ma permanentemente nella tetraplegia. La PRL può aumentare dopo SCI.

Queste modificazioni ormonali possono giustificare l'atrofia testicolare, la sterilità e la ginecomastia osservata dopo SCI. Appena dopo il trauma midollare si osserva una riduzione del peso corporeo, legata ad un incremento della diuresi ed al danno ai tessuti molli e all'osso(Claus-Walker J et al 1981, Cardus D et al 1984). L'incremento della diuresi può persistere sino ad un mese dopo il trauma ed è particolarmente pronunciato nelle ore notturne; per tale motivo i soggetti che praticano cateterismo intermittente possono presentare sovradistensione vescicale (Cardus D et al 1988).

È possibile monitorare il grado di riassorbimento dei tessuti molli e dell'osso con il dosaggio dell'Idrossiprolinuria che in fase acuta quasi raddoppia (Claus-Walker J et al 1982). L'idrossiprolina è un aminoacido costituente del collagene che a sua volta è il maggior componente dei tessuti molli, della cute e della matrice ossea. Tale situazione è aggravata dall'immobilità, è necessaria una precoce mobilitazione per ridurre il riassorbimento. Dopo SCI in pazienti senza pregresso diabete si può a volte osservare intolleranza al glucosio probabilmente legata sia ad una ridotta sensibilità all'insulina che ad una deficiente risposta insulinica (Duckworth WC et al 1983).

Transitoria anemia, morfologicamente normocromica, normocitica(Huang CT et al 1990) in genere accompagnata da aumentati valori di eritropoietina è di frequente riscontro(Claus-Walker J et al 1984).

L'anemia che compare in fase post-acuta è in genere associata ad infezione cronica (Hirsch GH et al 1991).

Il metabolismo basale ed il consumo di energia sono ridotti dopo SCI (Stewart AF,et al 1982).

In fase acuta è possibile evidenziare una riduzione del peso corporeo che però potrà aumentare successivamente sino all'obesità sino a limitare l'autonomia del paziente.

L'Ipercalciuria si sviluppa presto dopo SCI e può persistere per mesi (Cardus D et al 1988, Stewart AF et al 1982). Come conseguenza di un aumentato riassorbimento di calcio dall'osso delle parti immobili; ipercalciuria può essere presente in individui immobilizzati che non hanno SCI. Al contrario la mobilitazione limita l'ipercalciuria

in SCI (Claus-Walker J et al 1975, Kaplan PE et al 1981) l'ipercalcemia generalmente non si sviluppa perchè l'incrementato carico di calcio è escreto dai reni.

L'incrementato carico di calcio però causa un decremento dell'ormone paratiroideo e dell'1,25-diidrossivitamina D, una limitazione dell'assorbimento di calcio dal tratto gastrointestinale, (le restrizioni di calcio nella dieta hanno pochi effetti sulla ipercalcemia), la formazione di calcoli del tratto urinario, osteoporosi e può contribuire ai problemi dell'OE (Ossificazione Eterotopica).

In alcuni pazienti giovani, di sesso maschile dopo SCI può a volte comparire anche ipercalcemia le cui manifestazioni cliniche sono quanto mai varie e vanno dai disturbi del SNC come letargia, mal di testa, irritabilità, confusione, convulsioni e coma sino a sintomi gastrointestinali come nausea e vomito, poliuria e polidipsia. Per tale variabilità è necessario uno screening di laboratorio che comprenda la calcemia.

L'ipercalcemia è presumibilmente legata al fatto che l'aumentato riassorbimento del calcio osseo sovrasta la capacità escretoria renale. Inoltre l'associata nausea e vomito provocano disidratazione con riduzione della clearance renale e quindi peggioramento dell'ipercalcemia.

Terapeuticamente si possono utilizzare varie strategie (Maynard FM 1986, Claus-Walker J 1982): mobilizzazione, incremento della diuresi (per incrementare l'escrezione di calcio, per mantenere diluite le urine per minimizzare la probabilità di precipitazione) con sali e furosemide, riduzione dell'assorbimento di calcio gastrointestinale con fosfati orali, steroidi orali e dieta; possono essere usati calcitonina (Carey DE et al 1985), difosfonati (Merli GJ. et al 1984).

#### **4.5 IL DOLORE**

Il dolore neuropatico conseguente a Lesioni del Midollo Spinale è distinto in quello che il pz esperisce al livello della lesione ed uno più distale (Beric A. et al 1988, Beric A 1993). Il dolore originato dalle radici nervose è acuto o lancinante o può avere la qualità di scossa elettrica; esso si irradia nei dermatomeri interessati dalla lesione ed è associato a parestesie (Waring WP 1991, Cremer SA et al 1989). Il dolore fantasma o da interessamento diretto del Midollo Spinale viene di solito riferito in un area distale alla lesione; viene descritto come trafittivo, bruciante, come sensazione di freddo, costrittivo o come scossa elettrica. Più frequentemente il dolore viene riferito nella regione perineale ed alle estremità inferiori e meno frequentemente in regione addominale

o alle estremità superiori (Melzack R et al 1978). Più comunemente esso compare circa sei mesi dopo l'evento lesivo. Vengono riportate varie incidenze ampiamente oscillanti fra il 90%, in cui è descritto come dolore diffuso a carattere bruciante ed il 13%, in cui è solo riportato. L'origine del dolore spinale conoscerebbe secondo alcuni Autori una sede nel Midollo Spinale stesso ed una nel Troncoencefalo. La perdita delle afferenze sensoriali si ritiene influenzi il dolore fantasma, ovvero vari gruppi neuronali, a più livelli nel M. S. e S.N. C., avvierebbero impulsi proiettanti verso la corteccia, con precisa localizzazione e percepiti come dolorosi. Altri autori sostengono invece che il relativo risparmio delle sensazioni condotte lungo le colonne dorsali, con contemporanea interruzione delle sensazioni portate dalla via spinotalamica, (evenienza tipica delle lesioni incomplete del M. S.) potrebbe permettere un'alterata interpretazione delle sensazioni condotte lungo le vie delle colonne dorsali nel tronco encefalo inferiore o nel talamo, determinando così l'esperienza dolore. Il trattamento del dolore non può prescindere dal programma rieducativo complessivo del paziente, in quanto spesso il dolore non sta ad indicare la presenza di un problema medico contingente (Fenollosa P et al 1993, Humlauf RI 1992), tenendo sempre presente che la mobilitazione e la ripresa di una significativa vita di relazione rimangono comunque lo scopo principale del trattamento rieducativo. La stimolazione elettrica transcutanea dei nervi, gli antidepressivi triciclici, gli antiepilettici (carbamazepina, valproato), la somministrazione intratecale di miorilassanti centrali (baclofen) ed una psicoterapia breve di supporto sono presidi terapeutici efficaci in molti pazienti (Drewes AM et al 1994, Herman RM et al 1992).

Gli analgesici narcotici non sono mai consigliabili, nè appropriati (Siddall PJ 1994). Alcuni successi sono stati riportati con il trattamento chirurgico, anche se è limitato il ruolo della chirurgia nella gestione del dolore neuropatico (Segatore M 1994). Si dovrà distinguere quest'ultimo dal dolore muscoloscheletrico che insorge secondariamente al trauma iniziale o all'intervento chirurgico; ad esempio il dolore delle spalle è comune durante la fase acuta di una tetraplegia, per cui andranno scelti ed eseguiti un insieme di esercizi specifici di mobilitazione (Waring WP et al 1991). Non è da sottovalutare la comparsa agli arti superiori di una sindrome neuroalgodistrofica, che riconosce patogenesi e trattamento in parte diversificato.

Altre complicanze:

- Trombosi venosa profonda
- Iperpiressia
- Complicanze gastrointestinali
- Ossificazioni eterotopiche paraosteoartropatie
- Ulcere da pressione

**CAPITOLO 5 DISTURBI DEL SONNO IN PAZIENTI CON LESIONI MIDOLLARI**

Dimensioni del problema:

I soggetti con lesioni midollari lamentano frequentemente difficoltà nell'addormentamento (Hyypa and Kronholm, 1989; Bonekat et al, 1990; Short et al, 1992; Levi et al, 1995; McEvoy et al, 1995; Klefbeck et al, 1998; Burns et al, 2000; Biering-Sorensen and Biering-Sorensen, 2001).

Un terzo dei partecipanti allo studio di Stoccolma presentava alterazioni del sonno (Levi et al 1995).

Messi a confronto con la popolazione sana, tali soggetti con lesioni midollari, avevano una significativa difficoltà di addormentamento, e soggettivamente la loro qualità di sonno era più scarsa, tanto da richiedere l'utilizzo di ipnoinducenti.

Gli spasmi, il dolore, le parestesie e le turbe minzionali contribuivano ad alterare la qualità del sonno.

Per quanto concerne l'influenza del dolore sul sonno, Widerstrom-Noga e collaboratori 2001, hanno constatato che una più alta intensità del dolore è associata ad una più ridotta capacità di iniziare e mantenere il sonno. Likewise Norrbrink Budh et al, 2005 ha trovato una relazione tra i diversi livelli di dolore e la qualità globale di sonno.

Gli studi hanno rilevato che la sindrome delle apnee in sonno è prevalente tra i soggetti anziani, di sesso maschile, con ampia circonferenza collo, che hanno una lesione midollare di vecchia data e che sono sottoposti a terapie cardiovascolari. Inoltre, viene riportata una significativa correlazione tra RDI e BMI, ma non tra il livello della

lesione, le terapie miorilassanti e i valori spirometrici. I disturbi durante il giorno venivano manifestati solo nei pazienti con RDI >40.

## **5.1 I DISTURBI RESPIRATORI IN SONNO**

### Fattori associati alle apnee in sonno in soggetti con lesioni midollari:

la sindrome delle apnee in sonno viene considerata come una complicazione comune nei soggetti con SCI.

Gli studi utilizzando metodi di analisi sempre più sensibili, come la polisonnografia completa o limitandosi ai parametri cardio – polmonari (cardiopulmonary sleep), hanno stabilito che la prevalenza di suddetto disturbo è significativamente maggiore rispetto alla popolazione sana. Questi studi indicano che per la maggior parte (75%) si tratta di apnee in sonno di tipo ostruttivo, sebbene sia stata riscontrata una prevalenza significativa di apnee di tipo centrale. (Short DJ et al 1992, McEvoy RD et al 1995, Burns SP et al 2000).

Le precedenti indagini non avevano considerato i soggetti paraplegici (Flavell H et al.1992, McEvoy RD et al 1995, Klefbeck B et al 1998) o ne avevano incluso solo una minima parte (Braun SR et al 1982, Cahan C et al 1993, Short DJ et al 1992, Burns SP et al 2000). La maggior parte degli studi hanno selezionato i soggetti attraverso la American spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale (AIS) scores (Maynard Jr FM et al 1997) o attraverso la Frankel scores of D (Braun SR et al 1982, Flavell H et al 1992, Short DJ et al 1992, McEvoy RD et al 1995, Klefbeck B et al 1998).

Gli studi pubblicati precedenti al 2001, riguardo le apnee in soggetti con SCI presentano ancora delle limitazioni per la comprensione di una chiara correlazione probabilmente per lo scarso numero di pazienti considerato, per la non univocità dei metodi utilizzati.

Lo studio di Burns ha analizzato le caratteristiche dei pazienti con SCI affetti da OSA, identificando tutti gli individui nella popolazione affetta da SCI che avevano una diagnosi di apnea in sonno. Burns e i suoi collaboratori hanno cercato di definire la proporzione di coloro che avevano diagnosi di apnea in sonno (ostruttiva o centrale), per poi correlare il disturbo alle alterazioni clinico - neurologiche, e per definire i trattamenti ricevuti (CPAP).

Numerosi fattori sembrano contribuire all'elevata prevalenza delle apnee ostruttive in sonno, tra cui la debolezza dei muscoli respiratori, la compromissione del chest wall afferent feedback, i farmaci, la posizione supina, l'ipertrofia dei muscoli del collo, e l'obesità.

Tali soggetti possono essere predisposti alle apnee di tipo centrale dovute alle alterazioni cerebrali e del midollo cervicale, inclusa la siringomielia, la siringobulbia, così come i farmaci possono interferire con la dinamica respiratoria. Questo studio dimostra che le apnee in sonno sono clinicamente evidenziate in una proporzione sostanziale di soggetti di sesso maschile con lesione midollare da molto tempo. Inoltre, si è notata una prevalenza maggiore del disturbo tra i pazienti tetraplegici, rispetto a quelli paraplegici. L'apnea in sonno è maggiormente presente in soggetti con SCI, obesi e un più alto neurologic level, ma non vi è correlazione con l'ASIA Impairment Scale.

Una potenziale causa delle apnee in sonno in soggetti tetraplegici con lesione motoria incompleta, può essere data dalla debolezza del diaframma, sulla base dell'associazione tra i livelli motori C4 e C5 con l'apnea in sonno e la probabilità di una compromissione della forza diaframmatica. E' anche possibile che tali pazienti siano predisposti all'ipoventilazione e allo sviluppo di apnee centrali.

Anche l'obesità può contribuire alla formazione di apnee ostruttive attraverso la deposizione del tessuto adiposo vicino le alte vie aeree, con successivo pattern respiratorio prevalentemente addominale.

Inoltre, i farmaci per ridurre la spasticità possono predisporre alle apnee in sonno in soggetti con SCI, sia per l'effetto sedativo generale sia per la distensione dei muscoli faringei.

Come nella popolazione generale, anche nei pazienti con SCI e OSA vi è un'associazione significativa tra comorbidità mediche.

Si è visto che oltre all'ipotensione (causata da una disfunzione autonoma nei soggetti con SCI), vi è una correlazione con l'ipertensione nei soggetti con SCI.

Per quanto riguarda il trattamento in uno studio Biering Sorensen e i suoi collaboratori hanno utilizzato con successo la CPAP/Bi-PAP. ma, è stato successivamente confermato dall'analisi di Burns che vi è una scarsa tollerabilità del dispositivo, da parte dei Pazienti tetraplegici con lesione motoria cervicale (C5) completa, rispetto a quelli con lesioni midollari più basse. Questo potrebbe essere dato dal fatto che vi è un'intolleranza alla maschera, e al disagio e all'inefficacia della pressione ventilatoria

stabilita dall'operatore. La disfunzione ventilatoria osservata nei soggetti con SCI, la debole espirazione profonda, può essere la causa di tale intolleranza alla CPAP.

I risultati dello studio hanno evidenziato il notevole beneficio avvertito dai pazienti con OSA e SCI, dalla CPAP a pressione continua (continuous positive airway); il 63% dei pazienti la utilizzavano per una media di 6.5 notti per settimana, e 6.9 ore per notte.

Nonostante gli effetti collaterali, quali la congestione nasale, il disagio della mascherina, la secchezza della gola e del naso e i frequenti risvegli, i Pazienti hanno percepito un notevole beneficio dal trattamento con CPAP, tale da permetterne un utilizzo a lungo termine.

## **5.2 I DISTURBI MOTORI IN SONNO**

I disturbi motori in sonno nei pazienti con lesioni midollari sono in prevalenza a tipo PLMs/RLS. In uno studio recente condotto su 16 soggetti di controllo e 8 soggetti con lesione midollare traumatica ASIA A di età media di 29 anni, si dimostrava una netta prevalenza di RLS nei soggetti con SCI rispetto al gruppo di controllo. Inoltre vi era una correlazione positiva fra la RLS e l'età e fra la RLS e i PLMs (Telles SC et al 2011). L'andamento circadiano della RLS non è più presente nei soggetti mielolesi. Infatti nei pazienti con SCI vi è un'alterazione della variazione giornaliera della temperatura corporea, ciò porterebbe ad un'alterazione dei ritmi circadiani e dunque dell'andamento della RLS. (Dick H. J. Thijssen et al 2011).

Le basi fisiopatologiche dei disturbi motori in sonno nei soggetti con lesione midollare non sono ancora del tutto chiarite. Si è ipotizzato che i PLMs nei pazienti con lesioni midollari, in particolare durante il sonno REM, siano conseguenza dell'interruzione delle vie nervose inibitorie discendenti, determinando così la disinibizione di un generatore locomotore spinale (Dickel MJ et al 1994, Dyken ME et al 1992).

Secondo uno studio condotto su 3 pazienti con lesioni midollari la variabilità dei PLMs nel sonno REM è ridotta rispetto al sonno NREM. (Dickel MJ, et al 1994). Lo studio di Pollmacher e Schulz, (Pollmacher T et al 1993) condotto su 13 soggetti non mielolesi, riporta invece un minor numero di PLMs con grande variabilità nel REM, rispetto alla fase NREM. Da questi risultati contrastanti si potrebbe ipotizzare che la presenza della lesione midollare stessa vada ad influire sulla distribuzione e variabilità dei PLMs nelle diverse fasi del sonno. Tuttavia entrambi tali studi sono basati su un campione esiguo di soggetti.

La maggiore frequenza dei PLMs nella fase REM rispetto alla NREM si spiegherebbe con l'incremento del tono simpatico nella fase REM, rispetto alla NREM. (Dickel MJ et al 1994, Ware Jc 1985). Le catecolamine andrebbero a stimolare il centro locomotore spinale, generando i PLMs. Nei pazienti con SCI già l'iperattivazione simpatica di base può spiegare la più alta prevalenza di disturbi motori in sonno rispetto alla popolazione generale. (Stjernberg L et al 1986, Ware JC et al 1984). Vi sono evidenze indirette che l'incremento del tono simpatico contribuisca, mediante la vasocostrizione periferica, alla generazione dei PLMs: in seguito alla somministrazione di un  $\alpha$ -bloccante è stata riportata una riduzione dei PLMs (Ware JC et al 1988). A sostegno di un'iperattivazione simpatica in concomitanza degli episodi di PLMs, uno studio condotto su soggetti sani ha individuato una transitoria tachicardia seguita da bradicardia. (Fantini ML et al 2002). Uno studio ha rilevato che anche la riduzione del metabolismo del ferro nei pazienti con SCI può esser uno dei meccanismi alla base dei disturbi motori in sonno (Reis FM et al 2011).

Le variazioni delle posizioni corporee durante il sonno influiscono sull'insorgenza dei PLMs nei soggetti non mielolesi (Dzvonik ML et al 1986). Dato che i soggetti con SCI tendono a cambiare di meno o per nulla posizione nel corso del sonno, si potrebbe ipotizzare che mantenere certe posizioni notturne prolungate abbia un effetto avverso sul midollo spinale e sulla perfusione dei tessuti periferici, facendo precipitare i PLMs.

### Periodic Leg Movements

Altro aspetto che ci prefiggiamo di studiare sono i movimenti presenti agli arti inferiori, che nei pochi dati di letteratura sembrano essere a tipo PML. Questi ultimi sono movimenti ripetitivi e stereotipati che coinvolgono prevalentemente le gambe; si verificano con una periodicità di 20 – 60 sec con un pattern stereotipato che dura 0.5-5.0 sec e sono un aspetto caratteristico dei movimenti periodici degli arti nei disturbi del sonno. Per essere incluso in una sequenza di PLM, ogni movimento dell'arto deve durare tra 0.5 e 5 secondi nel sonno e tra 0.5 e 10 secondi in veglia, deve ricorrere con una periodicità da 5 a 90 secondi (di solito 20 -40 secondi) e deve avvenire in una serie di 4 o più movimenti simili (ASDA 1993). I PMLS/h (numero di movimenti delle gambe durante il sonno diviso per il numero di ore di sonno con registrazione) e PLMW/h (numero di movimenti delle gambe in veglia diviso per il numero di ore di veglia con registrazione) sono le due misure usate per valutare la severità dei PLM.

I PLM sono spesso legati agli arousal all'EEG, quindi si valuta anche l'indice PLM-arousal (numero di movimenti delle gambe nel sonno che rispettano i criteri e che hanno



un arousal associato, diviso per il numero di ore di sonno con registrazione). I PLM sono frequentemente associati alla RLS. Quest'ultima è caratterizzata da una sensazione sgradevole agli arti inferiori che peggiora nelle ore serali e nel corso della notte. I PML vengono spesso riscontrati tra i pazienti con lesioni midollari. In uno studio condotto da Telles e i suoi collaboratori, sono stati inclusi soggetti di età tra i 18 e i 40 anni che non presentavano disturbi del sonno. Sono state applicate la international legs Syndrome Scale Score (IRLSSS), il protocollo ASIA, per la valutazione della lesione midollare, e la polisonnografia notturna (EEG, EOG, EMG sottomentoniera, il flusso d'aria, il russamento, lo sforzo respiratorio, EKG e EMG dei tibiali anteriori).

Il gruppo controllo era costituito da 8 maschi e 8 femmine con un'età media di 24 anni, il gruppo di soggetti con SCI era composto da 8 soggetti maschi ASIA A di età media 29 anni, con storia di trauma. Tutti i soggetti con SCI (SCIG) lamentavano una RLS, diagnosticata secondo i criteri dell'IRLSSS, mentre solo il 17% dei soggetti del gruppo controllo denunciavano una RLS ( $p < 0.0001$ ). I pazienti con SCI (SCIG) avevano un PML index di  $18.11 \pm 20.07$ , mentre tra quelli del gruppo controllo era del  $5.96 \pm 11.93$  ( $P = 0.01$ ). C'era, inoltre, una moderata correlazione tra i PML e l'incremento dell'età.

In conclusione questo studio ha dimostrato una correlazione positiva tra la RLS e i PLM in pazienti con SCI ASIA A, che suggerisce che vi è una componente spinale nei PLM. Noi vogliamo però comprendere se si tratti solo di PML o se vi siano movimenti di altra natura.

## **CAPITOLO 6 IL NOSTRO STUDIO**

E' noto che i soggetti con lesione midollare presentano una più alta frequenza di disturbi del sonno la cui origine appare multifattoriale.

I pazienti mielolesi possono, infatti, lamentare difficoltà di addormentamento ed insonnia fortemente condizionate dalle complesse problematiche psicologiche che solitamente si sviluppano in seguito al trauma, ma anche in parte legate alle complicate della loro patologia di base (dolore, impossibilità a cambiamenti posizionali autonomi, terapia sedativa ed antidolorifica,...). Tuttavia la frammentazione del sonno può essere anche conseguente alla presenza di disturbi respiratori sonno-relati di cui questa popolazione appare particolarmente affetta. Studi epidemiologici condotti in pazienti tetraplegici hanno dimostrato una prevalenza dei disturbi respiratori in sonno doppia rispetto alla popolazione generale; tuttavia un'aumentata frequenza di disturbi respiratori è stata osservata anche in soggetti con lesioni midollari più basse. La tipologia del disturbo respiratorio in sonno di gran lunga prevalente appare essere quella ostruttiva, sebbene altri pattern respiratori patologici come le apnee centrali o il respiro periodico sono stati descritti. Da sottolineare che tali dati sono stati estratti da popolazioni di pazienti con lesioni spinali, spesso stabilizzate ormai da anni e che manca un'accurata analisi di tali disturbi nel periodo immediatamente successivo all'evento acuto. E' noto, infatti, che durante tale fase si assiste a una marcata alterazione vegetativa, principale responsabile della morbidità e mortalità in questi pazienti. Le possibili relazioni tra disturbi del sonno (in particolare disturbi respiratori) e la suddetta disautonomia non sono state mai approfondite in letteratura. Tuttavia è noto che, nella popolazione generale, soggetti con disturbi respiratori in sonno e/o disturbi del movimento possono presentare importanti attivazioni vegetative (arousal autonomici), considerate ormai un possibile fattore di rischio per patologie cardio e cerebrovascolare. E' quindi ipotizzabile, in questa tipologia di pazienti, l'esistenza di una complessa interazione tra i disturbi del sonno e le alterazioni autonome, fortemente influenzate anche dagli aspetti psicopatologici e dalle complicate della patologia di base. La letteratura non fornisce informazioni sufficientemente approfondite circa la complessità di tali interazioni in quanto gli studi condotti sono prevalentemente focalizzati su

singole problematiche. Tale limitazione può essere superata da una valutazione globale del soggetto con lesione midollare che comprenda l'analisi dell'attività elettrofisiologica cerebrale simultaneamente a parametri respiratori, elettromiografici ed elettrocardiografici. Ciò è possibile grazie alle tecniche polisonnografiche che attualmente possono essere eseguite anche al letto del paziente utilizzando dispositivi di piccole dimensioni e quindi ben tollerabili anche in situazioni più complicate.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare, nell'arco di 2 anni, una serie consecutiva di pazienti nell'immediata fase post-acuta fino al periodo di stabilizzazione. Il protocollo comprende valutazioni cliniche e registrazioni polisonnografiche complete e seriate nel tempo ed eventuali trattamenti dei disturbi sonno-relati (respiratori e non).

Lo studio ha previsto la collaborazione del Centro di Medicina del Sonno e dell'Unità Spinale dell'Ospedale Niguarda Milano con la Clinica Neurologica di Udine.

## **6.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

L'obiettivo principale dello studio è quello di indagare sulle caratteristiche del sonno, sui disturbi respiratori in sonno, i movimenti periodici e il sistema vegetativo nel paziente con lesione midollare, per ricercare strategie terapeutiche volte a migliorare la qualità di vita di questi soggetti.

Diversi lavori dimostrano un'elevata prevalenza di disturbi respiratori in sonno (DRS) in pazienti mielolesi; tuttavia la maggior parte degli studi sono stati condotti su campioni limitati e dopo almeno un anno dall'evento. Solo due lavori confermano tale dato anche in pazienti con lesioni acute. Altro riscontro polisonnografico comune in questa popolazione, sebbene analizzato in pochi studi e su casistiche selezionate, sembra essere la presenza di movimenti periodici a carico degli arti inferiori (PLM). Scopo del nostro lavoro è analizzare le caratteristiche polisonnografiche di un ampio ed eterogeneo gruppo di pazienti con lesioni midollari acute

I principali obiettivi che ci siamo proposti consistono in:

- definizione epidemiologica della prevalenza dei disturbi del sonno in tale popolazione, in particolare nel passaggio tra la fase acuta e il raggiungimento della stabilizzazione;
- definizione di eventuali correlazioni tra disturbi respiratori e tipo o livello di lesione midollare;
- definizione di eventuali correlazioni tra disturbi respiratori ed alterazioni vegetative;
- analisi delle modificazioni dei parametri vegetativi in seguito al trattamento dei disturbi sonno-relati;
- valutazione di un eventuale miglioramento della qualità della vita dopo trattamento dei disturbi sonno-relati.

## **6.2 MATERIALI E METODI**

Sono stati raccolti i dati demografici, clinici, morfometrici, farmacologici e polisonnografici di 35 pazienti ricoverati nell'Unità Spinale dell'Ospedale Niguarda entro un anno da una lesione midollare

### **1. Tipo di pazienti**

Lo studio è stato condotto su una serie consecutiva di pazienti con lesioni midollari, ricoverati presso il reparto dell'Unità Spinale durante il periodo compreso tra l'anno 2010 e 2012. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti di entrambi i sessi, di età superiore o uguale a 18 anni, in grado di fornire il consenso per essere inclusi nello studio

Sono pertanto stati esclusi tutti i pazienti in stato di coma, gravemente afasici, dementi o con confusione mentale.

#### CRITERI DI INCLUSIONE:

- lesione midollare
- Età > 18 anni
- PaCO<sub>2</sub> in RS aria ambiente < di 45 mmHg
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≥ 350

### CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Presenza di complicanze respiratorie in atto
- Necessità di supporto ventilatorio
- Presenza di cannula tracheale

## **2. Tipo di informazioni raccolte**

Per tutti i pazienti inclusi nello studio, previa raccolta del Consenso Informato sono stati raccolti i seguenti dati:

- Età del Paziente (data e luogo di nascita);
- Sesso;
- Fattori di rischio cerebrovascolari (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, storia di malattie cardiovascolari, familiarità per malattie cardiovascolari, fumo di sigaretta);e pregressi eventi cerebro/cardio vascolari ;
- Data dell'evento lesionale;
- Tipo di lesione e causa;
- Livello della lesione midollare;
- ASIA;
- Traumi e complicanze associate;
- Eventuali tracheotomia ed intubazione;
- Eventuale fissazione (data e sede di accesso);
- Durata dell'eventuale ventilazione invasiva,
- Durata dell'eventuale NIV diurna se utilizzata in passato (intesa come effettuata per almeno 6h/die)
- Parametri di funzionalità respiratoria; FVC, FEV1, Tiffenau, tutti sia come valore numerico che come percentuale del predetto;
- Peso, altezza, Body Mass Index (BMI);
- Circonferenza collo;
- Anatomia del cavo orale secondo la classificazione Mallampati
- Presenza di retro-micrognazia, macroglossia;
- Terapia farmacologia in atto: ipnotici/sedativi; antispastici; oppiacei; altro
- Somministrazione di questionari quali: questionario di Berlin, e Pittsburg Sleep Quality Index relativo al periodo precedente l'evento traumatico;

- Qualità del sonno e presenza di sonnolenza diurna (mediante scala numerico verbale);
- presenza/assenza di dolore (mediante scala numerico verbale);

### **3. Esami strumentali**

Lo studio ha previsto valutazione polisonnografica completa in respiro spontaneo. Le registrazioni sono state eseguite mediante dispositivi portatili modello AURA-PSG (GRASS - technologies) e SOMNOcheck monitorando i seguenti parametri: Flusso d'aria al naso, Pulsossimetria, Movimenti toraco-addominali; EEG + EOG (il montaggio EEG è stato ridotto ai canali necessari per la distinzione del sonno REM e non REM), posizione corporea.

#### *Polisonnografia:*

La Polisonnografia è una metodica non invasiva utilizzata nella diagnosi dei disturbi del sonno.

Nel caso dei disturbi respiratori morfeici si utilizza un sistema di monitoraggio dei parametri cardiorespiratori (della durata di almeno 4 ore di sonno) che prevede la misurazione di:

- rumore di russamento;
- flusso d'aria oro-nasale attraverso un termistore posto in prossimità di ciascuna narice e della bocca;
- movimenti toracici e addominali mediante due fasce situate nelle rispettive sedi anatomiche;
- frequenza cardiaca attraverso una singola derivazione registrata mediante elettrodi posti in sede precordiale;
- saturazione di ossigeno (ossimetria) attraverso un pulsossimetro: tale metodica rappresenta lo standard per la valutazione non invasiva continua della saturazione arteriosa di ossigeno;
- elettroencefalogramma (EEG);
- Elettro – oculogramma (EOG);
- Elettromiogramma (muscoli miloioideo e tibiali);
- Elettrocardiogramma (ECG);
- Posizione corporea

La polisonnografia nello specifico è una tecnica diagnostica che registra simultaneamente più parametri fisiologici durante il sonno: EEG, EMG, l'ECG, EOG, i movimenti di torace e addome, il flusso oronasale, la saturazione di ossigeno nel sangue.

Le informazioni provenienti dall'elettroencefalogramma (EEG) permettono di analizzare la macrostruttura del sonno. Per rendere ripetibili e confrontabili le registrazioni nello stesso paziente e in pazienti diversi gli elettrodi vengono posizionati secondo uno schema standard. L'EOG è la registrazione del movimento della differenza di potenziale corneoretinico che esiste nell'occhio (è il movimento di questo dipolo, non l'attività muscolare dell'occhio che viene misurata), utile nella stadiazione del sonno.

Benché l'attività elettromiografica (EMG) durante il sonno possa essere registrata da qualsiasi gruppo di muscoli scheletrici, è ormai prassi consolidata utilizzare i muscoli sub mentonieri (muscolo miloioideo) per valutare il tono muscolare. L'EMG, oltre ad essere utile per la stadiazione del sonno, fornisce importanti informazioni per la valutazione delle risposte arousal e dei movimenti.

Durante una polisonnografia standard inoltre sono abitualmente registrati tre parametri respiratori: il flusso oro-nasale, i movimenti toraco-addominali, la saturazione di ossigeno. Il flusso aereo al naso e alla bocca viene comunemente registrato mediante termocoppia o termistore posto in prossimità di ciascuna narice e della bocca.

I movimenti di torace e addome possono essere registrati mediante pletismografia ad impedenza o ad induttanza, trasduttori pneumatici, strain gauges, EMG intercostale.

La Saturazione di ossigeno (SaO<sub>2</sub>) viene monitorata mediante pulsossimetro; tale metodica rappresenta lo standard per la valutazione non invasiva continua della saturazione arteriosa di ossigeno. L'attività cardiaca viene monitorata al fine di valutare la frequenza e il ritmo cardiaco, per questo motivo viene utilizzata normalmente una singola derivazione registrata mediante elettrodi posti in sede precordiale.

Di conseguenza la derivazione ECG della polisonnografia ci fornisce unicamente informazioni di massima sull'attività cardiaca e non è sufficiente per trarre conclusioni cliniche su eventuali cardiopatie.

L'esame non presenta rischi particolari per il Paziente, essendo questi paragonabili a quelli di altri esami elettrofisiologici non invasivi routinariamente utilizzati in clinica.

Sono stati raccolti in particolare i dati relativi a:

- Tempo totale di sonno;
  - Efficienza del sonno;
  - Raccolta parametri respiratori sonno-relati
  - Presenza ed entità del russamento
  - Quantificazione dell'entità del disturbo: AHI (indice di apnea-ipopnea/ora) distinto nelle fasi di sonno NREM e REM, ODI (indice di desaturazione/ora), tipologia e severità delle desaturazioni, natura e durata degli eventi respiratori (Apnee ostruttive, miste, centrale, ipoventilazioni e respiro di Cheyne-Stokes) ed eventuale correlazione del disturbo con la posizione corporea assunta
- Raccolta parametri neuromotori sonno-relati
- Individuazione del mioclono notturno e valutazione della correlazione o meno con i disturbi respiratori.

I tracciati sono stati interpretati secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM, 2007)

L'esame è stato considerato positivo per diagnosi di OSAS quando l'RDI (Respiratory Disturbance Index) sarà  $\geq 10$  e/o AHI (Apnea Hypopnea Index)  $\geq 5$ .

Nel caso di RDI  $< 10$  (AHI  $< 5$ ) il Paziente è stato considerato negativo per la diagnosi di OSAS.

La registrazione è stata ripetuta:

- 1) Se il tempo di sonno valutabile era inferiore alle 4 ore;
- 2) Se il tempo di sonno in posizione supina era inferiore al 10% in un paziente con AHI/ODI  $\leq 15$ , per evitare i falsi negativi o una sottovalutazione della gravità dell'OSA.



## **QUESTIONARI SOMMINISTRATI ( di seguito)**

**Data esame:** \_\_\_\_\_ **DATI ANAGRAFICI**  
Cognome: \_\_\_\_\_ Nome: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_  
Sesso: M ☐ F ☐ Data di nascita: \_\_\_\_\_  
Indirizzo: \_\_\_\_\_ Città: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_ )  
Telefono: \_\_\_\_\_  
Scolarità: \_\_\_\_\_ Professione: \_\_\_\_\_  
Stato civile: \_\_\_\_\_ Convivente: \_\_\_\_\_

### **ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA**

Fattori di rischio per eventi cerebro-cardio-vascolari:

Pregressi eventi cardio/cerebro vascolari: \_\_\_\_\_

Ipertensione NO ☐ SI ☐ Terapia: \_\_\_\_\_

Diabete NO ☐ SI ☐ Terapia: \_\_\_\_\_

Familiarità NO ☐ SI ☐

Fumo: NO ☐ SI ☐ N°/die: \_\_\_\_\_ Alcool: \_\_\_\_\_

Altre patologie pregresse: \_\_\_\_\_

### **ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA**

Data evento: \_\_\_\_\_ Tipo evento: \_\_\_\_\_

Livello lesione: \_\_\_\_\_ ASIA: \_\_\_\_\_ Completa/Incompleta: \_\_\_\_\_

Tipo lesione: ☐ sensitiva (livello: Dx \_\_\_\_ Sn: \_\_\_\_ ) ☐ motoria (livello: Dx: \_\_\_\_ Sn: \_\_\_\_ )

Traumi e complicanze associate: Trauma cranico: \_\_\_\_\_

Trauma toracico: \_\_\_\_\_

Contusione addominale: \_\_\_\_\_

Tracheotomia: NO ☐ SI ☐ percutanea ☐

chirurgica ☐ *Data chiusura:* \_\_\_\_\_

Intubazione: NO ☐ SI ☐ n°intubazioni: \_\_\_\_\_ Tempo intubazione: \_\_\_\_\_

Data fissaggio: \_\_\_\_\_ Tipo fissaggio: \_\_\_\_\_

*Data estubazione:* \_\_\_\_\_

Ventilazione non invasiva: NO ☐ SI ☐

*Data termine NIV:* \_\_\_\_\_ 3

**T 1**

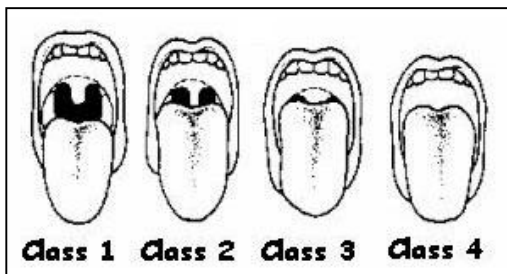
**DATA:** \_\_\_\_\_ **Distanza dall'evento:** \_\_\_\_\_

**FATTORI DI RISCHIO PER OSA**

Peso: \_\_\_\_\_ Altezza: \_\_\_\_\_ BMI: \_\_\_\_\_

Circonferenza collo: \_\_\_\_\_

Mallampati:



Macroglossia: ☐ Retrognazia: ☐ Micrognatia: ☐ Ipertrofia tonsillare: ☐

Scala Berlin: \_\_\_\_\_ Cat1 \_\_\_\_\_ Cat2 \_\_\_\_\_ Cat3 \_\_\_\_\_

**VALUTAZIONE DELLA VIGILANZA E DEL SONNO NOTTURNO**

Scala Epworth: \_\_\_\_\_ VAS (sonnolenza): \_\_\_\_\_ VAS (al risveglio): \_\_\_\_\_

Dorme durante il giorno? ☐ soggettivo Quanto? \_\_\_\_\_

☐ oggettivo Quanto? \_\_\_\_\_

Karolinska sleepiness scale: \_\_\_\_\_

Pittsburg sleepiness scale: \_\_\_\_\_

**TERAPIA FARMACOLOGICA:**

Farmaci per patologie cerebrovascolari: \_\_\_\_\_

Ipnotici/sedativi: \_\_\_\_\_

Antispastici: \_\_\_\_\_

Oppiacei: \_\_\_\_\_

# PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX

**LE SEGUENTI DOMANDE SI RIFERISCONO ESCLUSIVAMENTE AL MESE APPENA TRASCORSO**

1. A che ora sei andato a dormire di solito?				
2. In media, quanto tempo (in minuti) hai impiegato per addormentarti?				
3. A che ora ti sei svegliato al mattino di solito?				
4. Quante ore hai effettivamente dormito in media (questo valore può essere diverso dal numero di ore trascorse a letto)?				
5. Quanto spesso hai avuto problemi a dormire perché...	Mai durante l'ultimo mese (0)	Meno di una volta a settimana (1)	Una o due volte a settimana (2)	Tre o più volte a settimana (3)
a. Non riuscivi ad addormentarti entro 30 minuti				
b. Ti svegliavi a metà notte o al mattino presto				
c. Dovevi alzarti per andare in bagno				
d. Non riuscivi a respirare bene				
e. Tossivi o russavi rumorosamente				
f. Sentivi troppo freddo				
g. Sentivi troppo caldo				
h. Hai avuto incubi				
i. Avevi dei dolori				
l. Altri motivi: descrivili, indicando quanto spesso hai avuto difficoltà a dormire per queste ragioni				
6. Quanto spesso hai assunto farmaci (prescritti o da banco) per facilitare il sonno?				
7. Quante spesso hai avuto difficoltà a rimanere sveglio mentre guidavi, mangiavi o eri impegnato in altre attività?				
8. Quanto spesso hai avuto difficoltà a mantenerti attivo nello svolgere i tuoi compiti quotidiani?				
	Molto buona (0)	Abbastanza buona (1)	Piuttosto scarsa (2)	Molto scarsa (3)
9. Come descriveresti la qualità del tuo sonno?				

## Spazio riservato all'esaminatore

### Istruzioni su come calcolare il punteggio delle singole componenti

**C1 = punteggio della domanda 9**

**C2 = punteggio della domanda 2 ( $\leq 15$  minuti = 0; 16-30 minuti = 1; 31-60 minuti = 2;  $> 60$  minuti = 3) + punteggio della domanda 5a (se la somma = 0 segnare 0, se = 1 o 2 segnare 1, se = 3 o 4 segnare 2, se = 5-6 segnare 3)**

**C3 = punteggio della domanda 4 ( $> 7 = 0$ ; 6-7 = 1; 5-6 = 2;  $\leq 5 = 3$ )**

**C4 = (numero totale di ore di sonno riferite/numero totale di ore trascorse a letto) X 100; se  $> 85\% = 0$ ; se 75-84% = 1; se 65-74% = 2; se  $< 65\% = 3$**

**C5 = somma dei punteggi da 5b a 5j (se 0 = 0; se 1-9 = 1; se 10-18 = 2; se 19-27 = 3)**

**C6 = punteggio della domanda 6**

**C7 = somma dei punteggi delle domande 7 + 8 (se 0 = 0; se 1-2 = 1; se 3-4 = 2, se 5-6 = 3)**

### Punteggi

**C1 =**

**C2 =**

**C3 =**

**C4 =**

**C5 =**

**C6 =**

**C7 =**

**Punteggio PSQI globale =**

(punteggio  $\geq 5$  indice di sonno di scarsa qualità)

## **QUESTIONARIO DI BERLINO**

### **CATEGORIA 1**

1. Siete solito russare?

*\_ A. Sì \_ B. No \_ C. Non so*

2. Se russa: il suo russare è:

*\_ A. Leggermente più forte della respirazione \_ B. Più forte di chi parla \_ C. Più forte del parlare \_  
D. Molto alto - può essere ascoltata in stanze adiacenti*

3. Le capita di russare:

*\_ A. Quasi ogni giorno \_ B. 3-4 volte a settimana \_ C. 1-2 volte a settimana \_ D. 1-2 volte al mese \_  
E. Mai o quasi mai*

4. Il suo russare mai interessato altre persone?

*\_ A. Sì \_ B. No \_ C. Non so*

5. Qualcuno ha notato che interrompe la respirazione durante il sonno?

*\_ A. Quasi ogni giorno \_ B. 3-4 volte a settimana \_ C. 1-2 volte a settimana \_ D. 1-2 volte al mese \_  
E. Mai o quasi mai*

### **CATEGORIA 2**

6. Quante volte si sente stanco o affaticato dopo il sonno notturno?

*\_ A. Quasi ogni giorno \_ B. 3-4 volte a settimana \_ C. 1-2 volte a settimana \_ D. 1-2 volte al mese \_  
E. Mai o quasi mai*

7. Durante il giorno, si sente stanco, affaticato o svogliato?

*\_ A. Quasi ogni giorno \_ B. 3-4 volte a settimana \_ C. 1-2 volte a settimana \_ D. 1-2 volte al mese \_  
E. Mai o quasi mai*

8. Si è mai appisolato o addormentato durante la guida di un veicolo?

*\_ A. Sì \_ B. No*

In caso affermativo:

9. Con quale frequenza si verifica il problema?

*\_ A. Quasi ogni giorno \_ B. 3-4 volte a settimana \_ C. 1-2 volte a settimana \_ D. 1-2 volte al mese \_  
E. Mai o quasi mai*

### CATEGORIA 3

10. Ha la pressione alta? Calcolare il BMI (Body Mass Index)

*\_ Sì \_ No \_ Non so*

### PUNTEGGI QUESTIONARIO DI BERLINO

Tratto da: NC Netzer, Stoohs RA, CM Netzer, Clark K, Strohl KP). Utilizzo del questionario di Berlino per identificare i pazienti a rischio per la sindrome delle apnee notturne. Tabella 2 - Ann Intern Med. 5 ottobre 1999; 131 (7) :485-91.

Il questionario si compone di 3 categorie relative al rischio di apnea del sonno. I pazienti possono essere classificati ad alto rischio o basso rischio, sulla base delle loro risposte ai singoli elementi e con la valutazione complessiva nelle categorie sintomo.

Categorie e punteggio:

**Categoria 1:** punti 1, 2, 3, 4, 5.

Punto 1: se 'Sì', assegnare 1 punto

Punto 2: se 'C' o 'd' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 3: se 'a' o 'b' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 4: se 'a' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 5: se 'a' o 'b' è la risposta, assegnare 2 punti

**Categoria 1 è positivo se il punteggio totale è di 2 o più punti**

**Categoria 2:** articoli 6, 7, 8 (il punto 9 va osservato separatamente).

Punto 6: se 'a' o 'b' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 7: se 'a' o 'b' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 8: se 'a' è la risposta, assegnare 1 punto

**Categoria 2 è positivo se il punteggio totale è di 2 o più punti**

**Categoria 3 è positivo se la risposta al punto 10 è Sì**

(se il Body Mass Index del paziente è maggiore di 30kg/m<sup>2</sup>. (il BMI deve essere calcolato; è definito come peso (kg) diviso altezza (m) al quadrato, vale a dire, kg/m<sup>2</sup>).

Ad alto rischio OSAS: 2 o più categorie positive

Basso rischio OSAS: 1 o nessuna categoria considerata positiva

**VALUTAZIONE DEL DOLORE :** scala numerico - verbale

**VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ SONNO:** scala numerico - verbale

**VALUTAZIONE SONNOLENZA DIURNA:** scala numerico - verbale

## EPWORTH SLEEPINESS SCALE ( ESS)

- **Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?**

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.

Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

- **Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:**

- 0 = non mi addormento mai
- 1 = ho qualche probabilità di addormentarmi
- 2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi
- 3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

### Situazioni

- |  |                      |
|--|----------------------|
| a. Seduto mentre leggo   | <input type="text"/> |
| b. Guardando la TV   | <input type="text"/> |
| c. Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza) | <input type="text"/> |
| d. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta                    | <input type="text"/> |
| e. Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione      | <input type="text"/> |
| f. Seduto mentre parlo con qualcuno.                                   | <input type="text"/> |
| g. Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcoolici    | <input type="text"/> |
| h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico                  | <input type="text"/> |
| <b>SOMMA</b>   | <input type="text"/> |

**RISULTATO :** Se il punteggio totalizzato è superiore a 10 ciò è indicativo di una sonnolenza diurna eccessiva.

ESS: Stanford University of California. Vers. Ital di Vignatelli et al. 2002

**ASIA**

## STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

### MOTOR

KEY MUSCLES

C2	R	L	
C3			
C4			
C5			Elbow flexors
C6			Wrist extensors
C7			Elbow extensors
C8			Finger flexors (distal phalanx of middle finger)
T1			Finger abductors (little finger)
T2			
T3			
T4			
T5			
T6			
T7			
T8			
T9			
T10			
T11			
T12			
L1			
L2			Hip flexors
L3			Knee extensors
L4			Ankle dorsiflexors
L5			Long toe extensors
S1			Ankle plantar flexors
S2			
S3			
S4-5			

0 = total paralysis  
1 = palpable or visible contraction  
2 = active movement, gravity eliminated  
3 = active movement, against gravity  
4 = active movement, against some resistance  
5 = active movement, against full resistance  
NT = not testable

☐ Voluntary anal contraction (Yes/No)

### SENSORY

KEY SENSORY POINTS

0 = absent  
1 = impaired  
2 = normal  
NT = not testable

☐ Any anal sensation (Yes/No)

TOTALS ☐ + ☐ = ☐ **MOTOR SCORE**  
(MAXIMUM) (50) (50) (100)

TOTALS ☐ + ☐ = ☐ **PIN PRICK SCORE** (max: 112)  
(MAXIMUM) (56) (56) (56) (56)

☐ **LIGHT TOUCH SCORE** (max: 112)

**NEUROLOGICAL LEVEL**  
The most caudal segment with normal function

SENSORY ☐ R ☐ L

MOTOR ☐ R ☐ L

**COMPLETE OR INCOMPLETE?** ☐  
Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5

**ASIA IMPAIRMENT SCALE** ☐

**ZONE OF PARTIAL PRESERVATION**  
Caudal extent of partially innervated segments

SENSORY ☐ R ☐ L

MOTOR ☐ R ☐ L

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. 2000 Rev.



#### 4. Trattamento

Tutti i soggetti con diagnosi di disturbo respiratorio di sonno con indicazione al trattamento ventilatorio notturno sono stati sottoposti a trattamento con dispositivi a pressione Bi-Level.

##### Criteri per indicazione a trattamento ventilatorio notturno:

- Pa CO<sub>2</sub> al risveglio > 55 mmHg or > 10 mmHg rispetto al valore in veglia;
- SpO<sub>2</sub> < 85 % per più di 5 minuti;
- Indice di apnea-ipopnea (AHI)  $\geq 15$  ;
- Indice di apnea ipopnea compreso tra 5 e 15 in associazione a sintomatologia OSAS-relata diurna e/o notturna o in presenza di concomitanti patologie cardio-cerebrovascolari associate
- AHI in REM  $\geq 15$  o compreso tra 5 e 15 se associati a desaturazioni ossiemoglobiniche di grado severo (media dei picchi minimi di SpO<sub>2</sub> < 85%).

E' stata effettuata la titolazione della pressione terapeutica e verifica della modalità di ventilazione secondo il seguente protocollo:

1. CPAP a pressione 10cmH<sub>2</sub>O;
2. Bi-level a pressioni EPAP: 5cmH<sub>2</sub>O, IPAP: 20cmH<sub>2</sub>O + FR di backup (impostata sulla base della frequenza respiratoria del paziente monitorata durante il respiro tranquillo in veglia o respiro notturno registrato durante la PSG);
3. Bi-level a pressioni EPAP: 10cmH<sub>2</sub>O, IPAP: 20cmH<sub>2</sub>O;
4. Una o più polisonnografie con CPAP o Bi-Level con pressioni (ed eventualmente FR) regolate secondo le indicazioni fornite dagli esami eseguiti nelle notti precedenti al fine di ricercare il miglior risultato terapeutico.

Prima di ogni registrazione notturna è stato effettuato durante il giorno un periodo di adattamento alla modalità di ventilazione che è stata utilizzata la notte successiva con eventuale variazione della maschera in uso e verifica strumentale della tenuta pressoria. L'ordine con il quale sono state registrate le prime 3 notti in diverse modalità di ventilazione è stato randomizzato.

Per la ventilazione notturna è stato utilizzato un dispositivo Bi-Level modello V-PAP III ST-A QuickNav (Resmed).

Questa tipologia di registrazione ci ha permesso di reperire i seguenti dati, necessari alla definizione della migliore modalità di ventilazione per la correzione del disturbo. In particolare sono stati analizzati i seguenti dati:

- Tempo totale sonno
- Efficienza del sonno
- Raccolta parametri respiratori sonno-relati:
- Tipologia e severità di eventi respiratori residui (AHI (indice di apnea/ipopnea) distinto nelle fasi di sonno NREM e REM, ODI (indice di desaturazione), tipologia e severità delle desaturazioni, natura e durata degli eventi respiratori (Apnee ostruttive, miste, centrale, ipoventilazioni e respiro di Cheyne-Stokes) ed eventuale correlazione del disturbo con la posizione corporea assunta;
- Presenza di asincronismi paziente-ventilatore ed eventuale correlazione con alterazioni della struttura del sonno;
- Presenza ed entità di fughe d'aria dall'interfaccia ed eventuali correlazioni con l'insorgenza di eventi respiratori patologici o alterazioni della struttura del sonno;

Secondo le linee guida la titolazione è stata considerata:

- Ottimale se i dati dell'esame polisonnografico mostrano un RDI  $< 5$  con un periodo di sonno REM di almeno 15 minuti in posizione supina non interrotto da arousal o risvegli alla pressione identificata e con valori minimi di SpO<sub>2</sub> superiori al 90%;
  - Buona se RDI  $< 10$  con un periodo di sonno REM di almeno 15 minuti in posizione supina non interrotto da arousal o risvegli alla pressione identificata e con valori minimi di SpO<sub>2</sub> superiori al 90%;
  - Adeguata quando i criteri di una titolazione ottimale o buona sono raggiunti in mancanza di sonno REM in posizione supina;
- E' stato analizzato l'Arousal Index anche in relazione alla presenza di asincronismi paziente/ventilatore e fughe d'aria dall'interfaccia.

Per tutti i pazienti sono stati poi raccolti dopo ogni singola registrazione dati relativi a:

- Tolleranza della terapia (insorgenza di problematiche legate alla modalità di ventilazione tali da non permettere l'esecuzione della notte registrazione)
- Comfort relativo alla modalità di ventilazione (mediante scala numerico verbale (0-10))
- Ore di utilizzo
- Qualità del sonno (mediante scala numerico-verbale)

- Effetti avversi (ventilazione-dipendenti, maschera-dipendenti)
- Calcolo fughe d'aria
- Numero di registrazioni effettuate al fine di ricercare il miglior risultato

Polisonnografia completa durante trattamento ventilatorio notturno regolato sulla base del miglior risultato terapeutico documentato dalle polisonnografie eseguite in fase 2.

Le registrazioni sono state eseguite con dispositivo portatile modello AURA (Grass Technologies, VitalAire) e sono stati effettuati in modalità “non attended” al letto del paziente.

## **CAPITOLO 7 RISULTATI**

### **1. Considerazioni statistiche**

I dati sono stati descritti come numero e percentuale, o media e deviazione standard o mediana e range, ove appropriato.

L'associazione fra le variabili è stata esplorata attraverso il test di Wilcoxon, o il test chi quadro con correzione di fisher, ove appropriato.

Una p inferiore a 0.05 è stata considerata significativa. Una  $p < 0.1$  è stata considerata indicativa di ulteriori indagini.

Le analisi sono state fatte con il programma stata11 ([www. Stata.com](http://www.Stata.com)).

Per quanto riguarda i grafici:

Le variabili sono state rappresentate tramite grafico a scatola e baffi (box and whiskers). La “scatola” è delimitata dai quartili e la linea interna rappresenta la mediana. I “baffi” sono delimitati dai valori adiacenti, definiti come il  $Q1 - 1.5 * IQR$  e  $Q3 + 1.5 IQR$ , ove Q1 e Q3 sono i quartili e IQR è il range interquartile. I punti esterni sono punti outlier, ovvero i punti esterni ai valori adiacenti.

## **2. Risultati**

Sono stati reclutati 29 maschi e 6 femmine, con età media di 38 anni (mean 38.182). I due terzi (65.7%) dei pazienti presentano una lesione completa. Nel 40% la lesione è cervicale, nel 60% toracica, un paziente presenta una lesione lombare. Nel 31% dei pazienti la rappresentazione del sonno REM è inferiore al 10%. Nel 26% dei pazienti (9/35, di cui 5 (21.7%) con una lesione completa; 8 (57%) con una lesione cervicale e 1 (5%) toracica) è stato riscontrato un DRS (indice di apnea-ipopnea -AHI- superiore a 5): di grado lieve (AHI 5-15) in 4 soggetti, moderato (AHI 15-30) in 3 e severo (AHI > 30) in 2. In 9 pazienti tale disturbo appare REM-correlato. Nei pazienti senza DRS, 9 presentano un AHI in REM superiore a 5. Nel 37% dei pazienti (di cui 7 con lesione completa; 6 con lesione cervicale e 7 toracica) sono stati documentati PLM, che nella maggior parte dei casi non sono associati ad arousal e persistono o incrementano durante il sonno REM (in 8). In 4 soggetti l'indice di PLM/h risulta superiore a 50.

## Appendice grafici e tabelle

### DESCRITTIVA GENERALE

N=35	
Sesso (M)	29 (82.86%)
Età all'evento	38 ± 16
Fr eventi CCV	3 (8.57%)
Pregressi eventi CCV	0
Diabete	0
Ipertensione	2 (5.71%)
Fumo	
Si	4 (11.43%)
Ex	2 (5.71%)
No	29 (82.86%)
Altre patologie presenti	20 (57.14%)
Tipo di evento (incidente della strada)	19 (54.29%)
Livello di lesione (D)	21 (60.00%)
ASIA	
A	23 (65.71%)
B	5 (14.29%)
C	7 (20.00%)
Completa	23 (65.71%)
Tipo di lesione (SM)	34 (97.14%)
Trauma cranico	10 (28.57%)
Trauma toracico	20 (57.14%)
Contusione addominale	3 (8.57%)
Altro trauma	14 (40.00%)
Tracheotomia percutanea/chirurgica	7 (20.00%)
Intubazione	29 (82.86%)
Ventilazione non invasiva	22 (62.86%)
BMI	23.0 ± 2.8
Circonferenza collo	36.7 ± 3.3
Mallampati classe	
1	20 (57.14%)
2	12 (34.29%)
3	3 (8.57%)
Macroglossia	2 (5.71%)
Ipertrofia tonsillare	1 (2.86%)
Scala di Berlin	
0	27 (77.14%)
1	5 (14.29%)
2	2 (5.71%)
3	1 (2.86%)
Farmaci ipnotici/sedative (benzodiazepine)	25 (71.43%)
Farmaci antispastici	15 (42.86%)
Farmaci antidolorifici	26 (74.29%)

Farmaci oppiacei	24 (68.57%)
Altri farmaci	34 (97.14%)
Qualità del sonno pre	7 (4 – 10)
Qualità del sonno pre ( $\geq 8$ )	11 (31.43%)
Qualità del sonno post	7 (4 – 10)
Qualità del sonno post ( $\geq 8$ )	6 (17.14%)
Sonnolenza diurna	1 (0 – 7)
Scala del dolore	3 (0 – 8)
T dall'evento	73.6 $\pm$ 64.7
TST	458 $\pm$ 92

N=35	
%n1	13.7 $\pm$ 9.1
%n2	49.1 $\pm$ 12.1
%n3	21.8 $\pm$ 11.7
%rem	15.5 $\pm$ 7.8
WASO	13.9 $\pm$ 10.8
AHI totale	6.7 $\pm$ 14.0
AHI non rem	5.6 $\pm$ 13.7
AHI rem	12.2 $\pm$ 17.5
ODI totale	8.2 $\pm$ 16.2
ODI non rem	6.3 $\pm$ 14.6
ODI rem	18.7 $\pm$ 29.0
SpO2 minimo	87.4 $\pm$ 5.5
PLM index	24.6 $\pm$ 54.4
PLM index non rem	26.6 $\pm$ 60.6
PLM index rem	15.4 $\pm$ 40.9
LM index	5.06 $\pm$ 4.46
LM index non rem	4.89 $\pm$ 4.67
LM index rem	5.26 $\pm$ 7.58
LM in veglia	20.56 $\pm$ 26.85
LM relarousal	1.67 $\pm$ 2.67

## CORRELAZIONI

	Livello C	Livello D	p
N	14	21	
AHI totale	14.7 ± 19.9	1.38 ± 1.71	0.016
AHI non rem	12.7 ± 20.0	0.90 ± 1.26	0.025
AHI rem	21.3 ± 23.2	6.19 ± 8.76	0.098
AHI totale (>5)	8 (57.14%)	1 (4.76%)	0.001
PLM index	27.4 ± 45.5	22.7 ± 60.6	0.791
PLM index non rem	29.5 ± 52.7	24.7 ± 66.6	0.873
PLM index rem	16.6 ± 35.5	14.7 ± 45.0	0.303
ODI totale	17.0 ± 22.9	2.33 ± 3.89	0.015
ODI non rem	13.4 ± 21.3	1.50 ± 2.52	0.063
ODI rem	31.3 ± 38.5	10.3 ± 16.9	0.074

	Completa	Incompleta	p
N	23	12	
PLM index	12.1 ± 25.5	48.4 ± 83.1	0.559
PLM index non rem	12.5 ± 27.0	53.7 ± 93.1	0.511
PLM index rem	9.7 ± 25.1	26.5 ± 60.9	0.874
% rem	14.8 ± 7.7	16.6 ± 8.4	0.555

	AHI totale ≤ 5	AHI totale >5	p
N	26	9	
Mallampati (1)	14 (53.85%)	6 (66.67%)	0.700
BMI	22.6 ± 2.8	24.2 ± 2.5	0.067

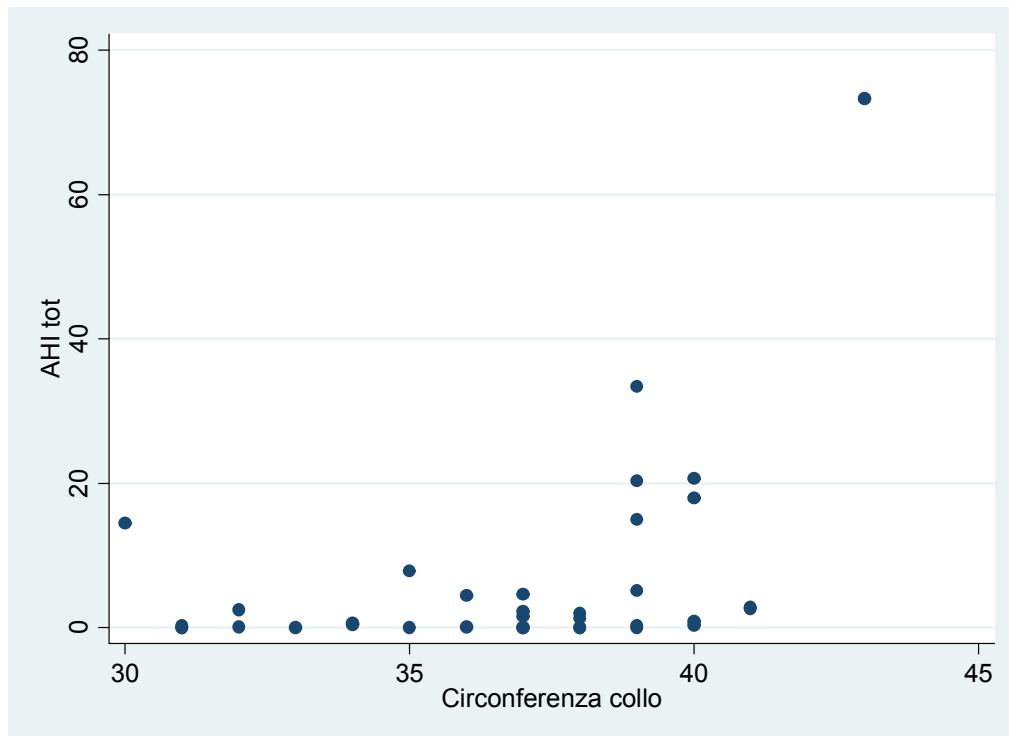
	No benzodiazepine	Benzodiazepine	p
N	10	25	
AHI totale	11.4 ± 22.7	4.8 ± 8.5	0.418
AHI non rem	10.8 ± 23.0	3.5 ± 7.3	0.591
AHI rem	12.7 ± 21.2	12.0 ± 16.3	0.970
AHI totale (>5)	3 (30.00%)	6 (24.00%)	0.694

Non c'è associazione fra AHI sopra o sotto 5 e il fatto di prendere benzodiazepine

	No trauma toracico	Trauma toracico	p
N	15	20	
AHI totale	10.4 ± 19.2	3.9 ± 7.9	0.214
AHI non rem	9.4 ± 19.0	2.8 ± 7.1	0.257
AHI rem	14.7 ± 20.6	10.4 ± 15.2	0.730

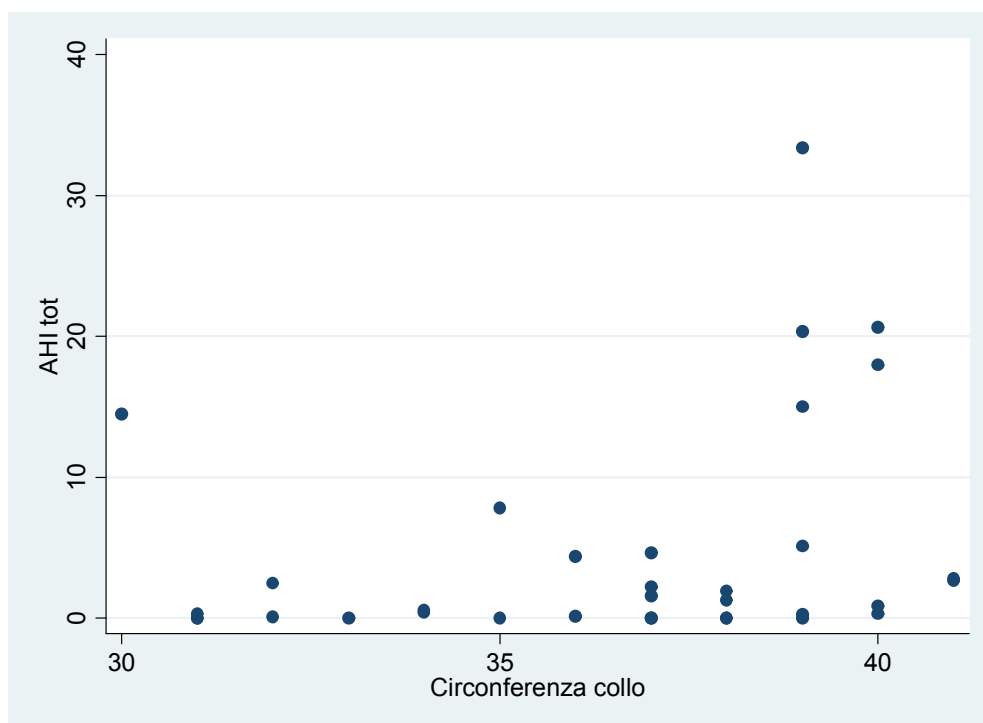
### AHI – CIRCONFERENZA COLLO

Correlazione AHI totale – circonferenza collo (35 pazienti)= 0.4101



### AHI – SpO2

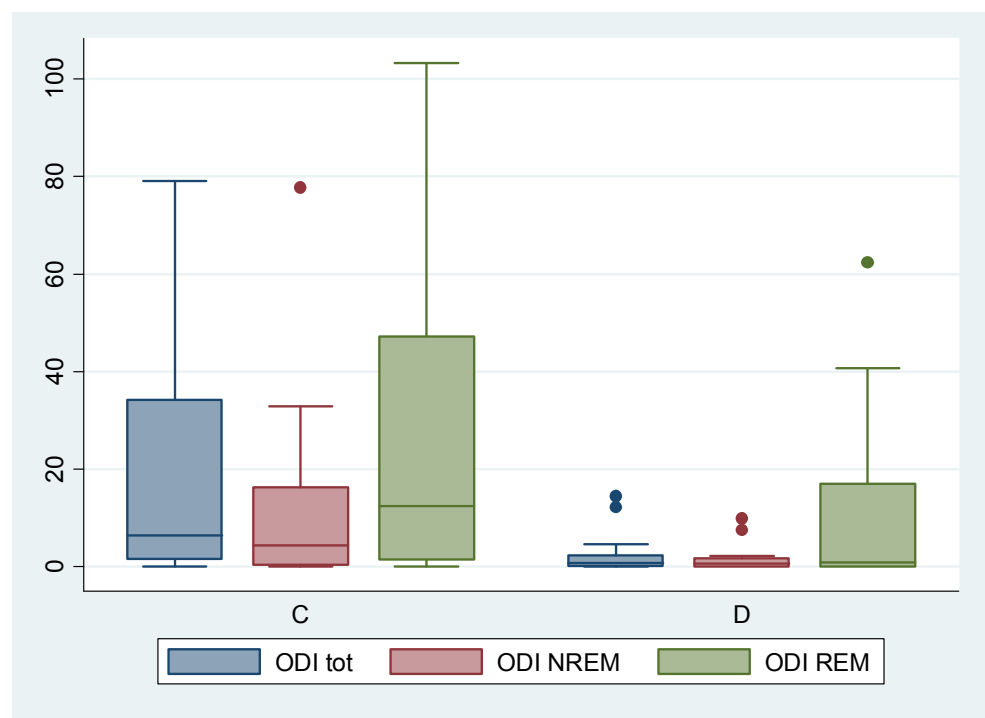
Correlazione AHI totale – circonferenza collo (35 pazienti)= - 0.3457



Si evidenzia una lieve correlazione



**LIVELLO DELLA LESIONE - ODI**



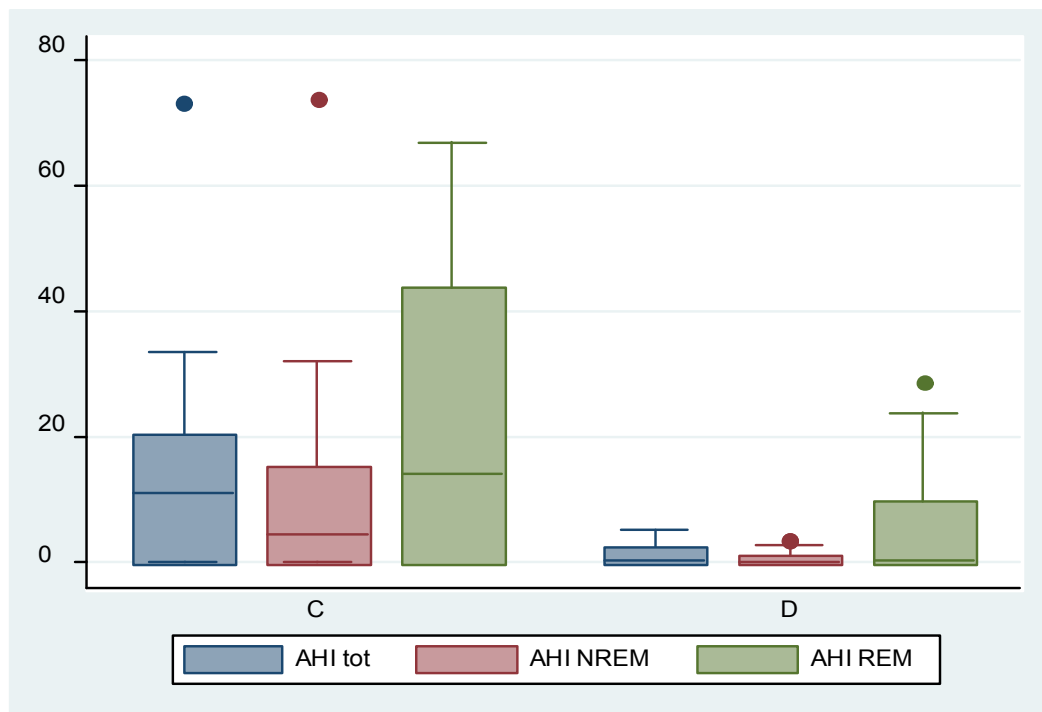
C'è associazione fra il livello della lesione e ODI sia totale, non REM o REM. Ancora, ove questa associazione non risulta strettamente significativa, è dovuto alla ampia variabilità e alla scarsa numerosità.

**SCALA DI BERLIN**

Scala di  
Berlin

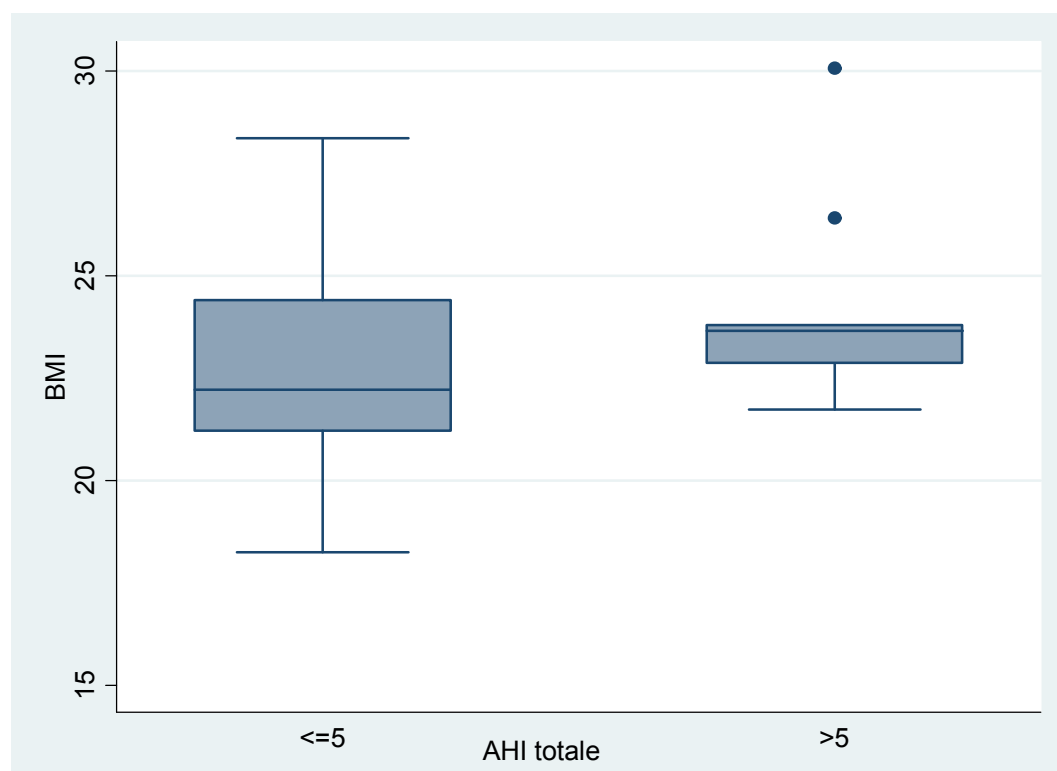
(cat1,2,3)	N(ahitot)	mean(ahitot)	sd(ahitot)	med(ahitot)
0	27	6.4137	14.65646	1.29
1	5	11.766	14.68575	5.1
2	2	.955	1.350574	.955
3	1	.83		.83

## LIVELLO DELLA LESIONE - AHI

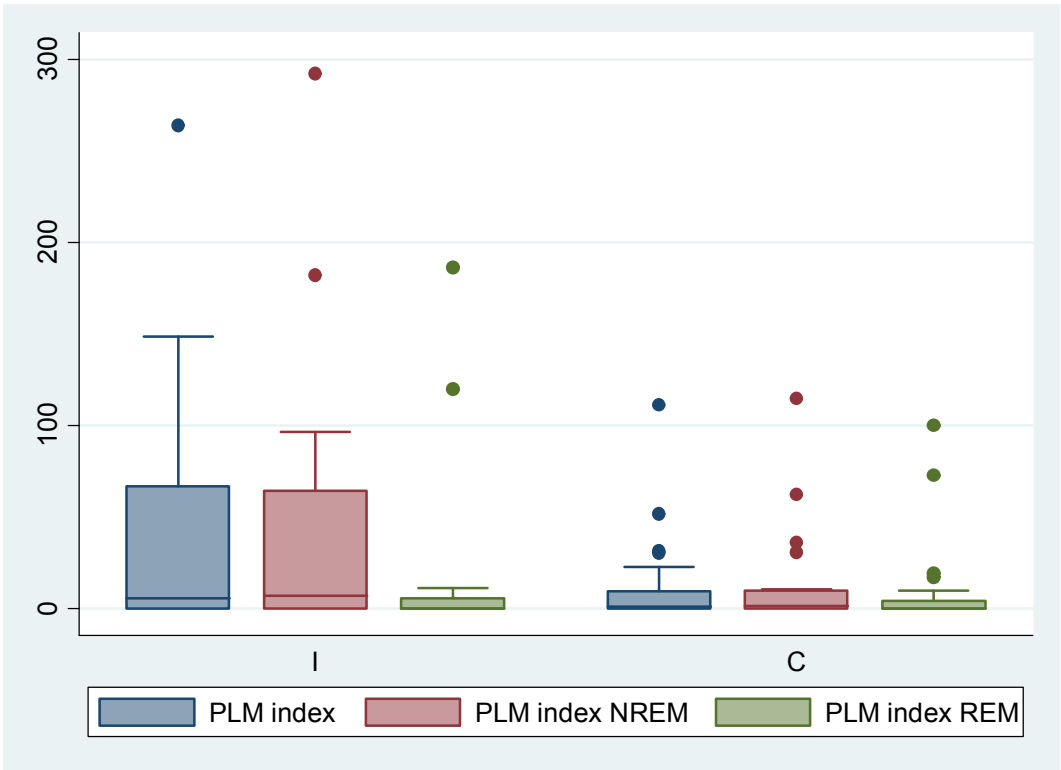
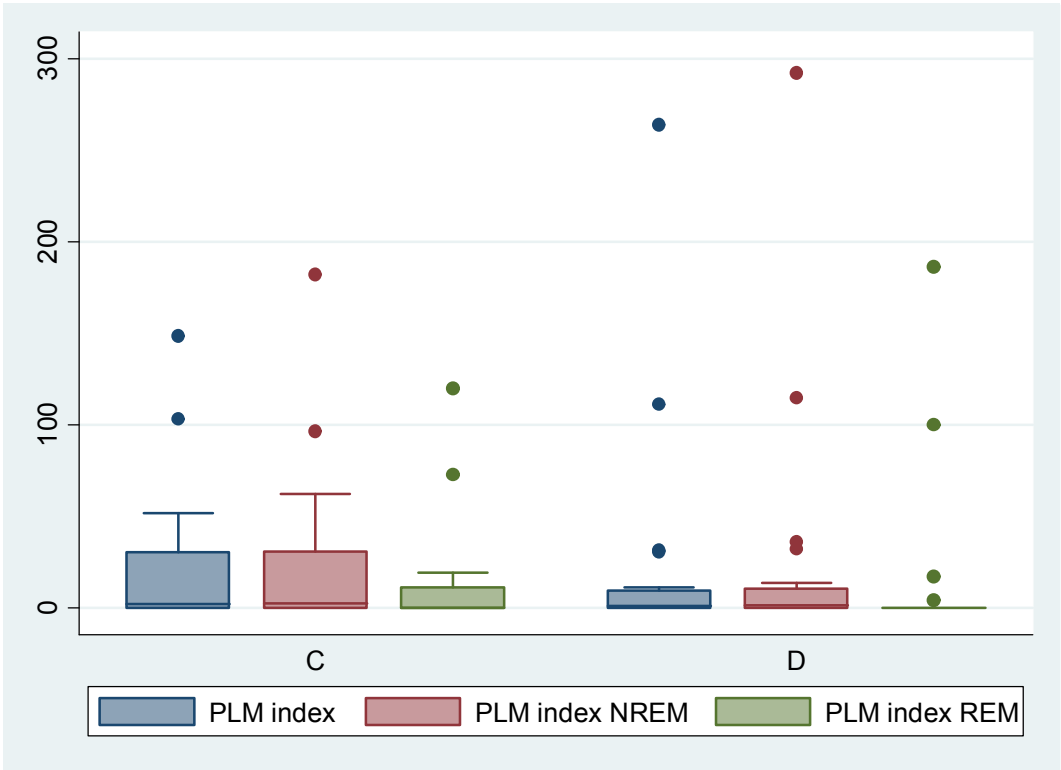


C'è una decisa associazione fra AHI totale sopra o sotto 5 e il livello della lesione

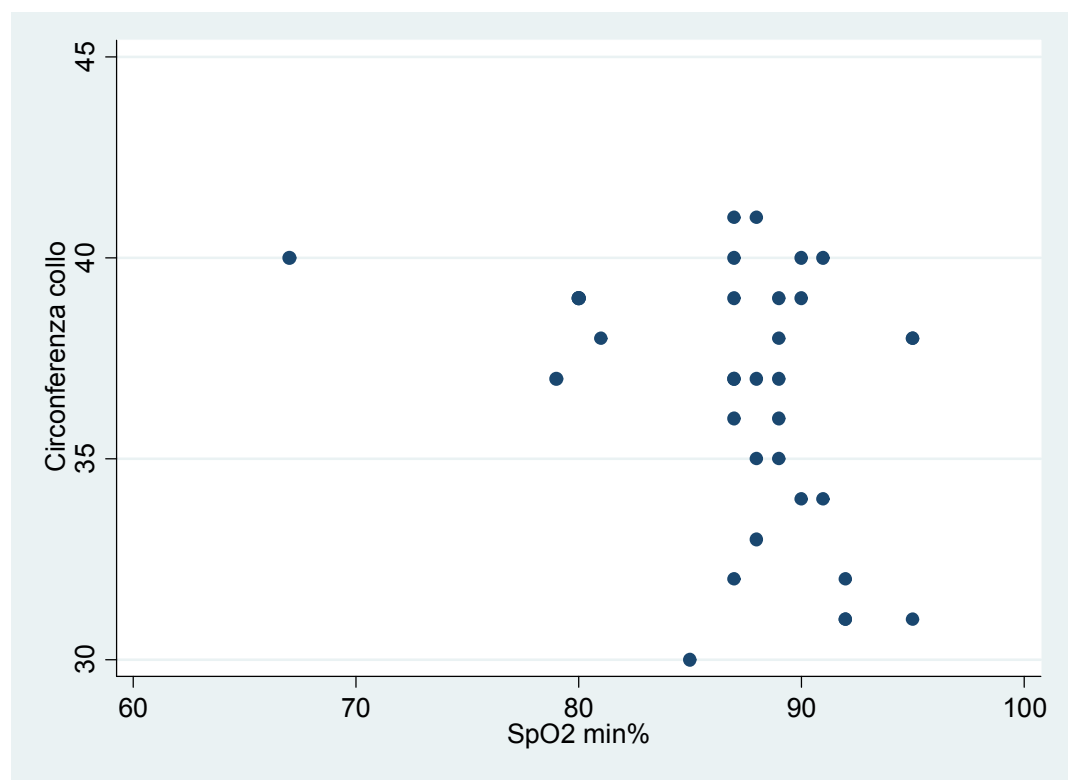
## BMI - AHI



**PLM REM/NON REM**



**CIRCONFERENZA COLLO - SATURAZIONE**



Nessuna correlazione

## **CAPITOLO 8 CONCLUSIONI**

In questo lavoro, condotto su un'ampia casistica, il DRS, prevalentemente di natura ostruttiva, è più frequente nei pazienti tetraplegici e peggiora, o appare esclusivamente, in sonno REM. La più alta prevalenza di DRS nei mielolesi riportata in letteratura potrebbe essere legata a fattori che occorrono durante la fase cronica e pertanto sarà utile monitorare tali pazienti nel tempo. L'alta prevalenza di PLM riscontrata sia in sonno NREM che REM e la loro apparente dissociazione dall'attività corticale, suggerisce una modulazione dei PLM da parte di un "central pattern generator" midollare, che appare facilitato dalla concomitante interruzione del normale circuito inibitorio spinale e da una possibile interazione con il sistema nervoso simpatico (Yokata T, Hirose K et al.; Jackson J. ).

I soggetti con lesioni del midollo spinale (SCI), comunemente lamentano difficoltà ad addormentarsi.. Appare evidente che la frequenza dei disturbi respiratori in sonno è maggiore negli individui con SCI, soprattutto per quanto concerne le apnee ostruttive. Inoltre, vi è una correlazione tra i disturbi in sonno, il livello della lesione midollare, l'età, il BMI, la circonferenza collo e addominale, e l'utilizzo di farmaci sedativo - ipnotici.

Le alterazioni delle funzioni respiratorie nei soggetti con lesioni midollari sono direttamente correlate con il livello e la completezza della lesione (Linn et al, 2001).

Nei pazienti con lesioni cervicali, di solito, è mantenuta la capacità di respirare spontaneamente, ma hanno una maggior riduzione della capacità vitale e un più severo danno di tipo restrittivo, rispetto a quelli che presentano lesioni midollari caudali (Castriotta and Murthy, 2009).

Un'aumentata incidenza della sindrome delle apnee ostruttive in sonno e dei disturbi respiratori nei Pazienti tetraplegici può essere il risultato della paralisi dei muscoli intercostali e addominali, della compromissione dell'attivazione del diaframma (soprattutto nelle lesioni sotto C5), dell'elevata resistenza delle vie aeree superiori, della posizione assunta durante il sonno, dei trattamenti per la spasticità, dell'indebolimento dei muscoli laringei dovuti alla precedente intubazione, così come significativi cambiamenti delle risposte riflesse compensatorie al carico ventilatorio, dovuto alla distruzione del feedback afferente dai recettori della gabbia toracica. Tuttavia, la fisiopatologia dell'OSA nei tetraplegici non è ancora del tutto compresa.

Il fatto che l'alta incidenza dei disturbi respiratori nei pazienti tetraplegici che non lamentano problemi durante la giornata, ma che manifestano numerosi eventi di desaturazione notturna,

sottolinea l'importanza di una sistematica valutazione del sonno e controlli di follow-up nel tempo in tali soggetti.

Obiettivo di studi futuri sarà quello di valutare le modificazioni dell'attività vegetativa durante tutto il sonno in funzione del livello lesionale, di analizzare le modificazioni dell'attività vegetativa e della microstruttura del sonno in funzione dell'occorrenza di eventi patologici in sonno (eventi respiratori, PLM), ed, inoltre, studiare l'evoluzione degli eventuali disturbi sonno – relati nella fase subacuta o cronica della lesione midollare.

## **BIBLIOGRAFIA**

Adams e Victor Principi di Neurologia.

Adey WB, Bors E, Porter RW. EEG sleep patterns after high cervical lesions in man. Arch Neurol 1968; 19: 377 ± 383.

Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. Brit J Dis Chest 1995; 79: 267-71.

Alvarez SE, Peterson M, Lunsford BR. Respiratory Treatment of the Adult Patient with Spinal Cord Injury Physical Therapy, 1981 61 (12): 1737-45.

Ambrosino N. Valutazione e trattamento riabilitativo in patologia respiratoria Marrapese Ed. 1986.

American Spinal Cord Injury Association (1982) Standards for Neurological Classification of Spinal Injured Patients, ASIA, Chicago.

Anton HA, Scheweigel JF. Post traumatic syringomyelia: The British Columbia experience. Spine 1990;11: 865-8.

ASIA/IMSOP(1992) International Standards for Neurological and Functional Classification of spinal Cord Injury – revised 1992. American Spinal Injury Association, Chicago U.S.A..

Atkinson, P.P., Atkinson, J.L.D., 1996. Spinal shock. Mayo Clin. Proc. 71, 384–389.

Bach JR, Smith WS, Michaelles J, Saporito L, Alba AS, Dayal R, Pan J. Airway secretion clearance by mechanical exsufflation for post poliomyelitis ventilator assisted individuals. Arch Phys Med Rehabil 1993; 74: 170-177.

Bach JR. New Approaches in the Rehabilitation of the Traumatic High Level Quadriplegic Am J Phys Med Rehabil (1991) 70: 13-19.

Barach AL, Beck GJ, Smith RH. Mechanical production of respiratory flow rates surpassing the capacity of human coughing. Am J Med Sci 1953; 226: 241-48.

Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M Neurology. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. 2000 Apr 25; 54(8):1609-16

Bastuji H, Garcia-Larrea L, Franc C, Mauguire F. Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: a study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm. J Clin Neurophysiol, 1995, Mar;12(2):155-67.

- Beattie, Inflammation and apoptosis: linked therapeutic targets in spinal cord injury. Trends in Mol. Med. 2004 Dec;10(12):580-3. Review.
- Beric A, Dimitrijevic MR. Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. PAIN (34): 109-16 1988.
- Beric A. Central pain: new syndromes and their evaluation Muscle and Nerve 16 (11)1017-24 oct1993.
- Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. Am Rev Respir Dis 1982;125:632
- Biering-Sørensen, F., Biering-Sørensen, M., 2001. Sleep disturbances in spinal cord injured. An epidemiological questionnaire investigation, including a normal population. Spinal Cord 39, 505–513.
- Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 696-702.
- Bonekat, H.W., Andersen, G., Squires, J., 1990. Obstructive disordered breathing during sleep in patients with spinal cord injury. Paraplegia 28, 392–398.
- Bonnet, M. H. Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. Physiol. Behav., 1986, 37: 915–919
- Bonnet, M. H. and Arand, D. L. Heart rate variability: sleep stage time of night, and arousal influences. Elec. Clin. Neurophysiol., 1997a, 102: 390–396.
- Bonnet, M. H. and Arand, D. L. The distribution of arousals in normal sleep. APSS 11th Annual Meeting. Abstr. Book, 1997b:557.
- Botel U et al. The surgical treatment of acute spinal paralysed patients, Spinal Cord 35:420-428, 1997
- Bouros D, Siafakas NM, Green M. Cough. Physiological and pathophysiological considerations. In: Roussos C. "The Thorax" 2nd edition, 1335-1354, Dekker 1995).
- Bracken MB et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of scj, New Engl J Med 322: 1405-1411.
- Braddom RL, Rocco JF. Autonomic Dysreflexia. Journal Phys. Med. Rehabilitation 70: 234 - 41. 1991.
- Braians RS, Althausen PL, Gitlin GN, Gupta MC, Benson DR. The role of acute decompression and restoration of spinal alignment in the prevention of post traumatic syringomyelia: case report and review of recent literature. Spine 2001 Sep 1;26(17): E399-402.



Braun SR, Giovannoni R, Levin AB, Harvey RF. Oxygen saturation during sleep in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med* 1982; 61: 302 ± 308.

Braun SR, Giovannoni R, Levin AB, Harvey RF. Oxygen saturation during sleep in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med* 1982; 61: 302 ± 309.

Bravo - Payno P., Esclarin A. Incidence and risk factors in the appearance of heterotopic ossification in spinal cord injury. *Paraplegia* 30 (10): 740 -5, Oct 1992.

Bricker BS, Ince LP. Biofeedback as an experimental treatment for postural hypotension in a patient with a SCI. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58:49-53.

Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 1997 May; 41(5):639-45

Budh CN, Osteraker AL. Life satisfaction in individuals with a spinal cord injury and pain. *Clin Rehabil*. 2007 Jan; 21(1):89-96

Burns SP et al. Sleep apnea syndrome in chronic spinal cord injury: prevalence, associated factors, and treatment. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1334 ± 1339.

Burns SP, Kapur V, Yin KS, Buhner R. Factors associated with sleep apnea in men with spinal cord injury: a population-based case-control study. *Spinal Cord* 2001; 39: 15 ± 22.

Burns, S.P., Kapur, V., Yin, K.S., Buhner, R., 2001. Factors associated with sleep apnea in men with spinal cord injury: a population-based case-control study. *Spinal Cord* 39, 15–22

Burns, S.P., Little, J.W., Hussey, J.D., Lyman, P., Lakshminarayanan, S., 2000. Sleep apnea syndrome in chronic spinal cord injury: associated factors and treatment. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 81, 1334–1339.

Cahan C et al. Arterial oxygen saturation over time and sleep studies in quadriplegic patients. *Paraplegia* 1993; 31: 172 ± 179.

Cahan C et al. Arterial oxygen saturation over time and sleep studies in quadriplegic patients. *Paraplegia* 1993; 31: 172 ± 179.

Cardus D, McTaggart WG. Electric impedance measurements in quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69:186-87.

Cardus D, McTaggart WG. Total body water and its distribution in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65:509-12.

Carey DE, Raisz LZ. Calcitonin therapy in prolonged immobilization hypercalcemia. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:640-44.

Carley DW, Applebaum R, Basner RC, Onal E, Lopata M. Respiratory and arousal responses to acoustic stimulation. *Chest*, 1997, Dec;112(6):1567-71

Carpanelli F, Menarini M. Valutazione funzionale della stabilità del rachide traumatizzato per un programma riabilitativo, pp 35-42, in *Riabilitazione dei traumi vertebromidollari*”, Di Benedetto P, Franceschini M, Lotta S. Edizioni Minerva Medica 1994.

Carrol AM, Brackenridge P. Post traumatic syringomyelia. *Spine* 2005;30:10 1206-1210.

Chantraine A, Crielaard JM, Onkelinx A, Pirnay F. Energy expenditure of ambulation in paraplegics: effects of long term use bracing. *Paraplegia*, 22:173-181, 1984.

Cioni B, Meglio M. Spinal cord stimulation in the treatment of paraplegic pain. *Journal of Neurosurgery* 82 (1): 35-9. Jan 1995.

Claus-Walker J, Dunn CDR. SCI and serum erythropoietin. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65:370-74.

Claus-Walker J, Halstead LS, Rodriguez GP, Henry YK. Spinal cord injury Hypercalcemia: therapeutic profile. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63:108-15.

Claus-Walker J, Halstead LS. Metabolic and endocrine changes in SCI: IV. Compounded neurologic dysfunctions. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63:632-38.

Claus-Walker J, Halstead LS. Metabolic and endocrine changes in SCI:III. Less quanta of sensory input plus bedrest and illness. *Arch Phys Med Rehabil* 1982;63:628-31.

Claus-Walker J, Spencer WA, Carter RE, Halstead LS, Meier RH, Campos RJ. Bone metabolism in quadriplegia: dissociation between calciuria and hydroxyprolinuria. *Arch Phys Med Rehabil* 1975; 56:327-32.

Claydon VE, Krassioukov AV. Orthostatic hypotension and autonomic pathways after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2006 Dec; 23(12):1713-25

Claydon, V.E., Elliott, S.L., Sheel, A.W., Krassioukov, A., 2006a. Cardiovascular responses to vibrostimulation for sperm retrieval in men with spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med*. 29, 207–216.

Claydon, V.E., Hol, A.T., Eng, J.J., Krassioukov, A.V., 2006b. Cardiovascular responses and postexercise hypotension after arm cycling exercise in subjects with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 87, 1106–1114.

Claydon, V.E., Krassioukov, A., 2006. Orthostatic hypotension and autonomic pathways following spinal cord injury. *J. Neurotrauma* 23, 1713–1725.

Claydon, V.E., Steeves, J.D., Krassioukov, A., 2006. Orthostatic hypotension following spinal cord injury: understanding clinical pathophysiology. *Spinal Cord* 44, 341–351.

Colin C. Scales and scaling technique in rehabilitation medicine. Clin Rehabil 1992; 6: 91-96.

Colombo G., Wirz M., Dietz V. Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients. Spinal Cord. 2001. 39:252-255.

Cotton, B.A., Pryor, J.P., Chinwalla, I., Wiebw, D.J., Reilly, P.M., Schwab, C.W., 2005. Respiratory complications and mortality risk associated with thoracic spine injury. J.Trauma 59, 1400 – 1407 (discussion 1407 – 1409).

Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen JL. The role of sleep-disordered breathing in essential hypertension. Chest 1996; 108: 890 ± 895.

Cremer SA, Maynard F. The reflex sympathetic dystrophy-syndrome associated with traumatic myelopathy: report of 5 cases. Pain (37):187-92 1989.

De Mello MT, Lauro FA, Silva AC. Incidence of periodic leg movements and of the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity in spinal cord injury subjects. Spinal Cord 1996 May; 34(5):294-6

De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. Thorax 1980; 35: 603-10.

De Troyer A, Deisser P. The effects of intermittent positive pressure breathing on patients with respiratory muscle weakness. Am Rev Respir Dis 1981; 124:132-137.

De Troyer A, Estenne M, Vincken W. Rib cage motion and muscle use in high tetraplegics. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 115-9.

De Troyer A, Estenne M. The Expiratory Muscles in Tetraplegia Paraplegia (1991) 29; 359-363.

DeVivo MJ, Black KJ, Stover S. Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehab 1993; 74: 248 ± 254.

DeVivo, M.J., Krause, J.S., Lammertse, D.P., 1999. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. Arch. Phys. Med. Rehabil. 80, 1411–1419.

Dick H. J. Thijssen, Thijs M. H. Eijssvogels, Marina Hesse, Dov B. Ballak, Greg Atkinson, and Maria T. E. Hopman. The Effects of Thoracic and Cervical Spinal Cord Lesions on the Circadian Rhythm of Core Body Temperature. Chronobiology International, 2011 Mar; 28(2):146-54

Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. Sleep 1994 Dec; 17(8):733-8

Ditunno JF, Young W, Donovan WH, Creasey G. The International Standards Booklet for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. Paraplegia 1994; 32: 70-80.

- Ditunno, J.F., Little, J.W., Tessler, A., Burns, A.S., 2004. Spinal shock revisited: a fourphase model. *Spinal Cord* 42, 383–395.
- Douglas NJ. Control of ventilation during sleep. *Chest Clin N Am* 1985;6:563
- Douglas, N. Respiratory physiology: control of ventilation. In: M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement (Eds) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd edn. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2000,; 221–241.
- Drewes AM, Andreassen A. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double blind cross-over study. *Paraplegia* 32 (8):565-9 Aug 1994.
- Drory Y, Ohry A, Brooks ME, Dolphin D, Kellermann JJ. Arm crank ergometry in chronic SCI. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 389-92.
- Duckworth WC, Jallepalli P, Solomon SS. Glucose intolerance in SCI. *Arch Phys Med Rehabil* 1983;64:107-10.
- Dyken ME, Rodnitzky RL. Periodic, aperiodic, and rhythmic motor disorders of sleep. *Neurology* 1992 Jul; 42(7 Suppl 6):68-74
- Dzvonik ML, Kripke DF, Klauber M, Ancoli-Israel S. Body position changes and periodic movements in sleep. *Sleep* 1986 Dec; 9(4):484-91
- Ebinger M, De Silva DA, Christensen S, Parsons MW, Markus R, Donnan GA, Davis SM. Imaging the penumbra – strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 178-87
- Elliott, S., Krassioukov, A., 2005. Malignant autonomic dysreflexia in spinal cord injured men. *Spinal Cord* 44, 386–392.
- Eltorai, I., Kim, R., Vulpe, M., Kasravi, H., Ho, W., 1992. Fatal cerebral hemorrhage due to autonomic dysreflexia in a tetraplegic patient: case report and review. *Paraplegia* 30, 355–360.
- Eltorai I., Kim R. Fatal cerebral hemorrhage due to autonomic dysreflexia in a tetraplegic patient: case report and review. *PARAPLEGIA* 30 (5): 355- 60. May 1992.
- Ersmark H, Dalen N, Kalen R. Cervical spine injuries: a follow-up of 332 patients. *Paraplegia*. 1990 Jan; 28(1):25-40
- Estenne M, Heilporn A, Delhez L. et al. Chest wall stiffness in patients with chronic respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 1002-1007, 1983.
- Estenne M., De Troyer A. Mechanism of the postural dependence of vital capacity in tetraplegic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 367-71.

- Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002 Dec 24; 59(12):1889-94
- Farooqui and Horrocks, Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. *Cell. Mol. Neurobiol*, 1998 Dec; 18(6):599-608. Review.
- Fein, E.D., Grimm, D.R., Lesser, M., Bauman, W.A., Almenoff, P.L., 1998. The effects of ipratropium bromide on histamine-induced bronchoconstriction in subjects with cervical spinal cord injury. *J. Asthma* 35, 49–55.
- Fenollosa P, Pallares J. Chronic pain in the spinal cord injured: statistical approach and pharmacological treatment. *Paraplegia* 31 (11):722-9 Nov 1993.
- Ferguson R, Allen BL Jr. A mechanistic classification of thoracolumbar spine fractures. *Clin Orthop* 1984; 189:77-78.
- Fisher WP, Harvey RF, Taylor P, Kilgore K.M, Kelly CK. Rehabits: A Common Language of Functional Assessment. *Arch Phys Med Rehabil*, February 1995; 76: 113-122.
- Flavell H et al. Hypoxia episodes during sleep in high tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 623 ± 627.
- Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1969; 14: 262-275.
- Frisbie JH, Aquilera EJ. Chronic pain after spinal cord injury: and expedient diagnostic approach. *Paraplegia* 1990; 28:396- 410.
- Frisbie, J.H., Steele, D.J.R., 1997. Postural hypotension and abnormalities of salt and water metabolism in myelopathy patients. *Spinal Cord* 35, 303– 307.
- Furlan JC, Fehlings MG, Shannon P, Norenberg MD, Krassioukov AV. Descending vasomotor pathways in humans: Correlation between axonal preservation and cardiovascular dysfunction after spinal cord injury. *J. of Neurotrauma* 2003 Dec; 20(12):1351-63
- Furlan, J.C., Fehlings, M.G., Shannon, P., Norenberg, M.D., Krassioukov, A.V., 2003. Descending vasomotor pathways in humans: correlation between axonal preservation and cardiovascular dysfunction after spinal cord injury. *J. Neurotrauma* 20, 1351–1363.
- G. Coccagna il sonno e i suoi disturbi: fisiopatologia e clinica. Piccin 1992; 14-2015.
- Gallego J., Perez de la Sota A., Vardon G., Jaeger-Denavit O. Learned Activation of Thoracic Inspiratory Muscles in Tetraplegics *Am J Phys Med Rehabil* (1993); 72: 312-317.
- Gandolfi P, Saitta A, Nicolotti D, Lotta S. Spirometric evaluation in traumatic quadriplegic patient in chronic period. *Int. Workshop on Respiratory Function in Neuromuscular and Chest Wall Diseases*, 1991 Oct.

- Garshick, E., Kelley, A., Cohen, S.A., Garrison, A., Tun, C.G., Gagnon, D., Brown, R., 2005. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 43, 408–416.
- Gilgoff IS, Davidson Ward SL, Hohn AR. Cardiac pacemaker in high SCI. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 601-03.
- Glaser JA, Whitehill R, Stamp WG, Jane JA. Complication associated with the halo vest. *J Neurosurg* 1986; 65:762-769.
- Glenn MB, Biener Bergman S. Cardiovascular changes following spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 1997; 2(4):47-53
- Glenn, M.B., Bergman, S.B., 1997. Cardiovascular changes following spinal cord injury. *Top. Spinal Cord Inj. Rehabil.* 2 (4), 47–53.
- Grillner et al. Intrinsic function of a neuronal network - a vertebrate central pattern generator. *Brain Res Rev.* 1998 May; 26(2-3):184-97.
- Grimm, D.R., Arias, E., Lesser, M., Bauman, W.A., Almenoff, P.L., 1999. Airway hyperresponsiveness to ultrasonically nebulized distilled water in subjects with tetraplegia. *J. Appl. Physiol.* 86, 1165–1169.
- Grimm, D.R., Chandy, D., Almenoff, P.L., Schilero, G., Lesser, M., 2000. Airway hyperreactivity in subjects with tetraplegia is associated with reduced baseline airway caliber. *Chest* 118, 1397–1404.
- Groomes TE, Chi-Tsou H. Orthostatic hypotension after SCI: treatment with fludrocortisone and ergotamine. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72:56-58.
- Gruppo Fisioterapisti Respiratori Azienda Ospedaliera Ospedale Ca' Granda Niguarda U.S.U. Niguarda. Problematiche respiratorie in fase acuta
- Hadley, M., 2002. Blood pressure management after acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 50, S58–S62.
- Halasz P, Kundra O, Rajna P, Pal I, Vargha M. Micro-arousals during nocturnal sleep. *Acta Physiol Acad Sci Hung*, 1979, 54(1):1-12.
- Halasz P, Pal I, Rajna P. K-complex formation of the EEG in sleep. A survey and new examinations. *Acta Physiol Hung*, 1985, 65(1):3-35.
- Halász, P. The role of the non specific phasic activation in the sleep regulation and in the mechanism of generalised epilepsy with spikewave pattern. Academic doctoral thesis, Semmelweis University, Budapest, 1982.
- Happe S, Pirker W, Klösch G, Sauter C, Zeitlhofer J. Periodic leg movements in patients with Parkinson's disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. *J Neurol.* 2003 Jan; 250(1):83-6

Hauben and Schwartz. Therapeutic vaccination for spinal cord injury: helping the body to cure itself. TIPS 2003 Jan;24(1):7-12. Review.

He J et al. Mortality and apneas index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. Chest 1988; 94: 9 ± 14.

Heppenstall R. Fractures and dislocations of the cervical spine. In: Heppenstall R. ed. Fracture treatment and healing. vol.13. Philadelphia: W B Saunders, 1980:292-330.

Herman RM, D'Luzansky SC. Intrathecal baclofen suppresses central pain in the patients with spinal lesions. A pilot study. Clinical Journal of Pain 8 (4):338- 45 Dec 1992.

Hirsch GH, Merner MR, Anton HA. Anemia after traumatic SCI. Arch Phys Med Rehabil 1991;72:195-201.

Hirshkowitz, M. Arousals and anti-arousals. Sleep Med., 2002, 3: 203–204.

Holdsworth F. Fractures, dislocations, and fracture-dislocations of the spine. J. Bone Joint Surger. (Am) 1970;52:1534-51.

Huang CT, DeVivo MJ, Stover SL. Anemia in acute phase of SCI. Arch Phys Med Rehabil 1990;71:3-7.

Humlauf RI. Psychological interventions for chronic pain following spinal cord injury. Clinical Journal of Pain 8 (2):111-8 Jun 1992.

Hurt M, Parker F. History, controversy and pathogenesis. Neurochirurgie 1999 Jun;45 Suppl 1:138-57.

Hyypä, M.T., Kronholm, E., 1989. Quality of sleep and chronic illnesses. J. Clin. Epidemiol. 42, 633–638.

Illman A, Stiller K, Williams M. The prevalence of orthostatic hypotension during physiotherapy treatment in patients with an acute spinal cord injury. Spinal Cord 2000 Dec; 38(12):741-747

International Classification of Sleep Disorders, Version 2: Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Rochester, MN, 2005

Jackson J. Periodic movements of sleep in T10 paraplegic with failure to respond to pralidoxime. Sleep Res 1990;19:326.

Jobes RD. Cranial nerve assessment with halo traction. Orthopaedic Nursing 1982; Jul/Aug:11-15.



Johnston MV, Keith RA, Hinderer S.R. Measurement Standards for Interdisciplinary Medical Rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil dec. 1992, vol 73.

Julio C. Furlan, M.D., M.B.A., M.Sc., and Michael G. Fehlings, M.D., F.R.C.S.C. Cardiovascular complications after acute spinal cord injury: pathophysiology, diagnosis, and management. Journal of Neurosurgery November 2008 (vol 25 N5).

Kaplan PE, Roden W, Gilbert E, Richerd L, Gidschmidt JW. Reduction of Hypercalciuria in tetraplegia after weight bearing and strengthening exercises. Paraplegia 1981; 19:289-93.

Kato, T., Montplaisir, J. Y., Guitard, F., Sessle, B. J., Lund, J. P. and Lavigne, G. J. arousal. J. Dent. Res, 2003, 82: 284–288. Kaufmann.

Kay MM, Kranz JM. External transcutaneous pacemaker for profound bradycardia associated with SCI Surg Neurol 1984; 22:344-46.

Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, Johansen M, Jones L, Krassioukov A, Mulcahey MJ, Schmidt-Read M, Waring W. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). J Spinal Cord Med. 2011 Nov; 34(6):535-46

Klefbeck B et al. Obstructive sleep apneas in relation to severity of cervical spinal cord injury. Spinal Cord 1998; 36: 621 ± 628. Factors associated with sleep apnea in SCI SP Burns et al

Klefbeck B, Mattsson E, Weinberg J, Svanborg E. Oxygen desaturations during exercise and sleep in tetraplegic patients. Arch Phys Med Rehabil 1998; 79: 800 ± 804.

Krassioukov, A., Claydon, V.E., 2006. The clinical problems in cardiovascular control following spinal cord injury: an overview. Prog. Brain Res. 152, 223–229.

Krassioukov, A., Warburton, D.E., Teasell, R., Eng, J.J., 2009. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. Arch. Phys. Med. Rehabil. 90, 682–695.

Krassioukov, A.V., Bunge, R.P., Pucket, W.R., Bygrave, M.A., 1999. The changes in human spinal sympathetic preganglionic neurons after spinal cord injury. Spinal Cord 37, 6–13.

Krassioukov, A.V., Fehlings, M.G., 1999. Effect of graded spinal cord compression on cardiovascular neurons in the rostro-ventro-lateral medulla. Neuroscience 88, 959–973.

Krassioukov, A.V., Furlan, J.C., Fehlings, M.G., 2003. Autonomic dysreflexia in acute spinal cord injury: an under-recognized clinical entity. J. Neurotrauma 20, 707–716.

Krassioukov, A.V., Johns, D.G., Schramm, L.P., 2002. Sensitivity of sympathetically correlated spinal interneurons, renal sympathetic nerve activity, and arterial pressure to somatic and visceral stimuli after chronic spinal injury. J. Neurotrauma 19, 1521–1529.

Krassioukov, A.V., Karlsson, A.K., Wecht, J.M., Wuermser, L.A., Mathias, C., Marino, R.J., 2007. Assessment of autonomic dysfunction following spinal cord injury: rationale for additions to the International Standards for Neurological Assessment. J. Rehabil. Res. Dev. 44, 103–112.



Krassioukov, A.V., Weaver, L.C., 1995. Reflex and morphological changes in spinal preganglionic neurons after cord injury in rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 17, 361–373.

Krassioukov, A.V., Weaver, L.C., 1996a. Physical medicine and rehabilitation: state of the art reviews. In: Teasell, R., Baskerville, V.B. (Eds.), *Anatomy of the Autonomic Nervous System*. Hanley & Belfus, Inc., Medical Publishers, Philadelphia, pp. 1–14.

Krassioukov, A.V., Weaver, L.C., 1996b. Morphological changes in sympathetic preganglionic neurons after spinal cord injury in rats. *Neuroscience* 70, 211–226.

Krause JS, Saunders LL. Health, secondary conditions, and life expectancy after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Nov; 92(11):1770-5

Lafreniere-Roula and McCrea, J. *Neurophysiol* 2005, 94, 1220.

laus-Walker J, Halstead LS. Metabolic and endocrine changes in SCI:I.The nervous system before and after transection of the spinal cord. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62:525-601.

Lavie P et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149 ± 157.

Lavigne, G., Zucconi, M., Castronovo, C., Manzini, C., Marchettini, P. and Smirne, S. Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects tie of pain and sleep problems. *Pain*, 2000, 84: 283–290.

Lehmann, K.G., Lane, J.G., Piepmeier, J.M., Batsford, W.P., 1987. Cardiovascular abnormalities accompanying acute spinal cord injury in humans: incidence, time course and severity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 10 (1), 46–52.

Lemons VR, Wagner Jr, FC Respiratory Complications after Cervical Spinal Cord Injury *Spine* (1994) Vol 19 No 20; 2315- 2320.

Levi, R., Hultling, C., Nash, M.S., Seiger, A., 1995. The Stockholm spinal cord injury study. 1. Medical problems in a regional SCI population. *Paraplegia* 33, 308–315.

Lissoni A. Riabilitazione respiratoria Ed Ghidini, 1981.

Lotta S, Tuzzi A. Preventive Rehabilitative approach of Autonomic Dysreflexia in patients with spinal cord injury. XXVIII Congr. Naz. della Soc. Ital. di Neurologia Firenze 2-6-Nov 1993.

Lotta S, Tuzzi A. Preventive Rehabilitative approach of Autonomic Dysreflexia in patients with spinal cord injury. XXVIII Congr. Naz. della Soc. Ital. di Neurologia Firenze 2-6-Nov 1993.

Lotta S. I Tutori: valutazione per l'uso e programmi di preparazione del paziente.

Lotta S. Il cammino del paraplegico: prospettiva reale nel conseguimento dell'autonomia. Atti del V Congresso Nazionale SoMIPar. Perugia: Centro Stampa Università di Perugia, 89-90, 1992.

Louis R. Le théories de l'instabilité in *Revue de Chirurgie Orthop. et Réparatrice de l'Appareil Moteur*; 63:423, Masson 1977.

Macaluso, G. M., Guerra, P., Di Giovanni, G., Boselli, M., Parrino, L., and Terzano, M. G. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J. Dent. Res.*, 1998, 77: 565–573.

Mansel JK, Normann JR. Respiratory complications and management of spinal cord injury. *Chest* 1990; 97: 1446-1452.

Marsolais EB, Edwards BG. Energy cost of walking and standing with functional neuromuscular stimulation and long leg braces. *Arch Phys Med Rehab*, 69:243-249, 1988.

Martin SE, Engleman HM, Kingshott RN, Douglas NJ. Microarousals in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Sleep Res*, 1997, Dec;6(4):276-80.

Martin, S. E., Wraith, P. K., Deary, I. J. and Douglas, N. J. The effect of non visible sleep fragmentation on daytime function. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1997b, 155: 1596–1601.

Mathè JF. Syndrome medullaires. *Encyclopedie Med. Chir. (Paris-France), Neurologie*, 17044 10,4.12.06,4p.

Mathias, C.J., Christensen, N.J., Corbett, L.J., Frankel, H.L., Spalding, J.M.K., 1976. Plasma catecholamines during paroxysmal neurogenic hypertension in quadriplegic man. *Circ. Res.* 39 (2), 204–208.

Mathias, C.J., Christensen, N.J., Frankel, H.L., Peart, W.S., 1980. Renin release during head-up tilt occurs independently of sympathetic nervous activity in tetraplegic man. *Clin. Sci.* 59, 251–256.

Mathias, C.J., Frankel, H.L., 2002. Autonomic disturbances in spinal cord lesions. In: Bannister, R., Mathias, C.J. (Eds.), *Autonomic Failure, A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Oxford Medical Publications, pp. 839–881.

Mathias, C.J., Mallipeddi, R., Bleasdale-Barr, K., 1999. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J. Neurol.* 246, 893–898.

Matute et al. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *TINS* 2001 Apr;24(4):224-30. Review

Maurj J. La paraplégie chez l'adulte e chez l'enfant. Ed. Flammarion Medicine – Sciences Cap. 7 e 13 1981.

Maynard FM. Immobilisation Hypercalcemia following SCI. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67:41-44.

Maynard Jr FM et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. Spinal Cord 1997; 35: 266 ± 274.

McEvoy DR et al. Sleep apnoea in patients with quadriplegia. Thorax 1995; 50: 613 ± 619.

McEvoy RD et al. Sleep apnoea in patients with quadriplegia. Thorax 1995; 50: 613 ± 619.

McEvoy, R.D., Mykityn, I., Sajkov, D., Flavell, H., Marshall, R., Antic, R., Thornton, A.T., 1995. Sleep apnoea in patients with quadriplegia. Thorax 50, 613–619.

McGuire EJ, Noll F. Pressure management system for the neurogenic bladder after Sci. Neurology and Urodynamics 10: 223-30 1991.

McKinley WO, Seel RT, Hardman JT. Nontraumatic spinal cord injury: incidence, epidemiology, and functional outcome. Arch Phys Med Rehabil. 1999 Jun; 80(6):619-23

McKinley WO, Tewksbury MA, Godbout CJ. Comparison of medical complication following non-traumatic and traumatic spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2002; 25(2):88-93

McMichan JC, Michel L, Westbrook PR. Pulmonary Dysfunction Following Traumatic Quadriplegia Recognition, Prevention and Treatment JAMA, Feb 8, 1980 Vol 243, No 6.

McNamara F, Lijowska AS, Thach BT. Spontaneous arousal activity in infants during NREM and REM sleep. J Physiol, 2002, Jan 1;538(Pt 1):263-9.

Meisel et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. Nature Rev. 2005 Oct;6(10):775-86. Review.

Melzack R, Loeser Jd. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central pattern generating mechanism for pain. Pain (4): 195- 210 1978.

Merli GJ, McElvain GE, Adler AG, Maratin JH, Roberts JD, Schnall B, Ditunno JF. Immobilization hypercalcemia in acute SCI. Arch Phys Med Rehabil 1984; 144: 1286-88.

Mollinger LA, Spurr GB, EL Ghatit AZ, Barboriak JJ, Rooney CB, Davidoff DD, Bongard RD. Daily energy expenditure and basal metabolic rates of patients with SCI. Arch Phys Med Rehabil 1985;66:420-66.

Moruzzi G. Fisiologia della vita vegetativa - Vol. II. Ed. UTET Iied Torino 1991.

Moruzzi, G. and Magoun, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1: 455–473

Moxham J, Goldstone J. Assessment of respiratory muscle strength in the intensive care unit. *Eur Respir J* 1994; 7: 2057-61.

Moxham J. Test of respiratory muscle function. In: Tobin MJ, ed. *The respiratory muscles*. Philadelphia, JB Lippincott Co, pp. 312-28.

Nacimiento, W., Noth, J., 1999. What, if anything, is spinal shock? *Arch. Neurol.* 56, 1033–1035.

Naftchi NE, Vial AT, Sell GH, Lowman EW. Pituitary-testicular axis dysfunction in SCI. *Arch Phys Med Rehabil* 1980;61:402-405.

Navalesi P, Pollini A, Frigerio P. Le patologie neuromuscolari. In: Brivio A, Lazzeri M, Oliva G, Zampogna E, eds. *La distruzione bronchiale*. Masson, in stampa.

Navalesi P. Il paziente restrittivo cronico. In: Carbone G, Corrado A, Gregoretti C, eds. *Ventilazione non invasiva*. Torino: Archimedita 1997, pp. 54-58.

Nicholas CL, Trinder J, Colrain IM. Increased production of evoked and spontaneous K-complexes following a night of fragmented sleep. *Sleep*, 2002, Dec;25(8):882-7.

Nilsson S, Levi R, Nordström A. Treatment-resistant sensory motor symptoms in persons with SCI may be signs of restless legs syndrome. *Spinal Cord* 2011 Jun; 49(6):754-6

Wenne J-PH, Maklem PT, Roussos CH. The Respiratory Muscles: Mechanics, Control and Pathophysiology *American Review Of Respiratory Disease*, Vol. 118 (1978): 119-133 (Part I), 373-390 (Part II).

Ogilvie e coll. The physiological benefits of paraplegic orthotically aided walking. *Paraplegia*, 31:111-115, 1993.

Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002 Jul; 53(1):547-54

Ohayon, M.M., Guilleminault, C., Priest, R.G., Caulet, M., 1997. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *BMJ* 314, 860–863.

Paiva, T., Arriaga, F., Rosa, A. and Leitao, J. N. Sleep phasic events in dysthymic patients: a comparative study with normal controls. *Physiol. Behav.*, 1993, 54: 819–824

Parrino L, Terzano MG. Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review. *Psychopharmacology*, 1996, Jul;126(1):1-16.

Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, Dec;107(6):439-50.

- Parrino, L., Smerieri, A., Boselli, M., Spaggiari, M. C. and Terzano, M. G. Sleep reactivity during acute nasal CPAP in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology*, 2000b, 54: 1633–1640.
- Parrino, L., Smerieri, A., Rossi, M. and Terzano, M. G. Relationship of slow and rapid EEG components of CAP to ASDA arousals in normal sleep. *Sleep*, 2001, 24: 881–885
- Parrino, L., Spaggiari, M. C., Boselli, M., Barusi, R. And Terzano, M. G. Effects of prolonged wakefulness on cyclic alternating pattern (CAP) during sleep recovery at different circadian phases. *J. Sleep Res.*, 1993, 2: 91–95.
- Parrino, L., Boselli, M., Spaggiari, M. C., Smerieri, A. and Terzano, M. G. Multi-drug comparison (lorazepam, triazolam, zolpidem, zopiclone) in situational insomnia: polysomnographic analysis by means of the cyclic alternating pattern (CAP). *Clin. Neuropharmacol.*, 1997, 20: 253–263.
- Parrino, L., Smerieri, A., Spaggiari, M. C. and Terzano, M. G. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: how a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clin. Neurophysiol.*, 2000a, 111: S39–46.
- Parrino, L., Zucconi, M. and Terzano, M. G. Fragmentation du sommeil chez le patient éprouvant de la douleur. *Doul et Analg.*, 2003, 2: 71–78.
- Peirano PD, Algarin CR, Sleep in brain development. *Biol Res.* 2007;40(4):471-8
- Perez A, Mulot R, Vardon G, Barois A, Gallego J. Thoracoabdominal pattern of breathing in neuromuscular disorders. *Chest* 1996; 110: 454-6.
- Perry J, Nickel V. Total cervical spine fusion for neck paralysis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1959; 41:37-60.
- Peszka, J. and Harsh, J. Effect of sleep deprivation on NREM sleep ERPs and related activity at sleep onset. *Int. J. Psychophysiol.*, 2002, 46: 275–286.
- Petrofsky JS, Philips CA. Use of functional electrical stimulation for rehabilitation of SCI. *Cent Nerv Sys Trauma*, 1:57-74, 1984.
- Philips CA. Electrical muscle stimulation in combination with a Reciprocating Gait Orthosis for ambulation by paraplegics. *J Biomed Eng*, 11:338-344, 1989.
- Piepmeyer, J.M., Lehmann, K.B., Lane, J.G., 1985. Cardiovascular instability following acute cervical spinal cord trauma. *Cent. Nerv. Syst. Trauma* 2, 153–160.
- Pine, Z.M., Miller, S.D., Alonso, J.A., 1991. Atrial fibrillation associated with autonomic dysreflexia. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 70, 271–273.
- Pitson DJ, Stradling JR. Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*, 1998, Sep;12(3):685-92

Polkey M, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995; 50: 1131-5.

Pollmacher T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. *Sleep* 1993; 16:572-7

Poponick JM, Jacobs I, Supinski G, DiMarco AF. Effect of upper respiratory tract infection in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2): 659-64).

Popovich and Jones, Manipulating neuroinflammatory reactions in the injured spinal cord: back to basics. *TIPS* 2003 Jan;24(1):13-7. Review.

Redaelli T, Valsecchi L. *Terapia occupazionale*. Ed. Solei Press Milano 1996.

Rees K, Spence DP, Earis JE, Calverley PM. Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995 ,Sep;152(3):1016-21.

Reese, N. B., Garcia-Rill, E. and Skinner, R. D. The pedunculopontine nucleus–auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog. Neurobiol.*, 1995, 47: 105–133.

Reis FM, Esteves AM, Tufik S, de Mello MT. Plasma iron levels appraised 15 days after spinal cord injury in a limb movement animal model. *Spinal Cord* 2011 Mar; 49(3):361-4

renes F, Dearwater S, Shapera R, LaPorte RE, Collins E. High density lipoprotein cholesterol concentrations in physically active and sedentary SCI. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 445-50.

Riggins RS. Kraus JF. The risk of neurologic damage with fractures of the vertebrae. *J.Trauma* 1977;17:126-33.

Roaf R.A study of the mechanics of spinal injuries. *J. Bone Joint Surg.(Br)* 1980; 42:810-23.

Rochester DF. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1988; 9: 249-61.

Roth M, Shaw J, Green J. The form voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1956, Aug;8(3):385-402.

Roth, M., Shaw, J. and Green, J. The form, voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8: 385–402.

Roussos CS, Maklem PT. Diaphragmatic fatigue in man J. A-ppl. *Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 432): 189-197, 1977.

Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology*. 2000 Jan 25; 54(2):502-4

Sassin JF, Johnson LC. Body motility during sleep and its relation to the K-complex. *Exp Neurol.*, 1968, Sep;22(1):133-44.

Sattler and Tymianski, Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *J.Mol.Med.*2000;78(1):3-13.Review.

Savini R, Vannini MA. Traumi vertebro-midollari: terapia chirurgica e riabilitativa, Masson Ed. 1981.

Schneider R, Cherry G. Pantek H. The syndrome of acute central cervical spinal cord injury.*Neurosurgery* 1954;11:549-77.

Schneider R, Kahn E. Chronic neurologic sequelae of acute trauma to the spine and spinal cord: I. The significance of acute flexion or “tear drop” fracture:dislocation of the cervical spine.*J. Bone Joint Surg.(Am)* 1956;38:985-97.

Schulz H, Dirlich G, Zulley J, Phase shift in the REM slwp rhythm. *Pflugers Arch.* 1975 28; 358 (3): 203 – v12

Schwab et al. Experimental strategies to promote spinal cord regeneration—an integrative perspective. *Progr. Neurobiol.*2006 Feb;78(2):91-116. Epub 2006 Feb 17. Review.

Segatore M. Understanding chronic pain after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience Nursing* 26 849. 230-6 Aug1994

Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol*, 2000, Sep;111(9):1611-9.

Sforza, E. and Lugaresi, E. Daytime sleepiness and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients: effects of chronic treatment and 1-night therapy withdrawal. *Sleep*, 1995, 18: 195–201.

Sforza, E., Jouny, C., Prilipko, O. and Ibanez, V. Arousal occurrence during sleep in healthy subjects: evidence from a continuum in the arousal response. *Sleep*, 2000b, 23: A156.

Sforza, E., Juony, C. and Ibanez, V. Time-dependent variation and autonomic activity during periodic leg movements in sleep. Implications for arousals mechanisms. *Clin. Neurophysiol.*, 2002, 113: 883–891.

Sforza, E., Jouny, C. and Ibanez, V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin. Neurophysiol.*, 2000a, 111: 1611–1619.

Sgouros G, Williams B. A critical appraisal of drainage in syringomyelia. *J Neurosurg* 1995;82:1-10.



Shavelle, R.M., DeVivo, M.J., Strauss, D.J., Paculdo, D.R., Lammertse, D.P., Day, S.M., 2006. Long-term survival of persons ventilator dependent after spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* 29, 511–519.

Short DJ, Stradling JR, Williams SJ. Prevalence of sleep apnoea in patients over 40 years of age with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992; 55: 1032 ± 1036.

Short DJ, Stradling JR, Williams SJ. Prevalence of sleep apnoea in patients over 40 years of age with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992; 55: 1032 ± 1036.

Short, D.J., Stradling, J.R., Williams, S.J., 1992. Prevalence of sleep apnoea in patients over 40 years of age with spinal cord lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 1032–1036.

Siddall PJ, Gray M. Intrathecal morphine and clonidine in the management of spinal cord injury pain. case report. *PAIN* 59 (1): 147-8. Oct 1994.

Sidorov, E.V., Townson, A.F., Dvorak, M.F., Kwon, B.K., Steeves, J., Krassioukov, A., 2008. Orthostatic hypotension in the first month following acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 46, 65–69.

Silver, J.R., 2000. Early autonomic dysreflexia. *Spinal Cord* 38, 229–233

Singas, E., Grimm, D.R., Almenoff, P.L., Lesser, M., 1999. Inhibition of airway hyperreactivity by oxybutynin chloride in subjects with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 37, 279–283.

Sortor S. Pulmonary issues in Quadriplegia *Eur Respir Rev* (1992), 2; 10, 330-334.

Spungen AM, Grimm DR, Lesser M, Baumann WA, Almenoff PL. Self-reported prevalence of pulmonary symptoms in subjects with spinal cord injury *Spinal Cord* (1997) 35, 652-657.

Steel H. Anatomical and mechanical considerations of the atlantoaxial articulation. *Proceedings of the American Orthopaedic Association. J. Bone Joint Surg (Am)* 1968;50:1481-82.

Stefanovska A, Vodovnik L. Change in muscle force following electrical stimulation. *Scand J Rehabil Med*, 17:141-146, 1985.

Stepanski, E., Lamphere, J., Roehrs, T., Zorick, F. and Roth, T. Experimental sleep fragmentation and sleepiness in normal subjects. *Int. J. Neurosci*, 1987, 33: 207–214.

Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE. Calcium Homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1982; 306:1136-40.

Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med Rev.* 2002 Aug; 6(4):253-65.



- Stjernberg L, Blumberg H, Wallin BG. Sympathetic activity in man after spinal cord injury. *Brain* 1986 Aug; 109:695-715
- Stover SL, Fine PR, eds. *Spinal cord injury: the facts and figures*, Birmingham: University of Alabama at Birmingham, 1986.
- Strauss DJ, Devivo MJ, Paculdo DR, et al. Trends in life expectancy after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Aug; 87(8):1079-85
- Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanism. *J Neurosurg* 1991;75:15-26.
- Teasell R., Arnold A.P., Krassioukov A.V., Delaney G.A., 2000. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous system following spinal cord injuries. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 81, 506–516.
- Telles SC, Alves RC, Chadi G. Periodic limb movements during sleep and restless legs syndrome in patients with ASIA A spinal cord injury. *J Neurol Sci*. 2011 Apr 15; 303(1-2):119-23
- Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L, The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*. 1985; 8(2):137-45
- Terzano MG, Parrino L, clinical applications of cyclic alternating pattern. *Physiol Behav*. 1993; 54(4):807-13
- Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, The cyclic alternating pattern sequences in the dynamic organization of sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988; 69(5):437-47
- The AASM ( American Academy of Sleep Medicine) Manual for scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. 2007; 17 – 31
- The AASM (American Academy of Sleep Medicine) Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 2007; 17-31
- Tople K, Getch CL, Criner GJ. Swallowing dysfunction in patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1996; 109: 167-72.
- Trindler J, Padula M, Berlowitz D, Kleiman J, Breen S, Rochford P, Worsnop C, Thompson B, Pierce R. Cardiac and respiratory activity at arousal from sleep under controlled ventilation conditions. *J Appl Physiol*, 2001, Apr;90(4):1455-63.
- Trindler J, Allen N, Kleiman J, Kravetski V, Kleverlaan D, Anson K, Kim Y. On the nature of cardiovascular activation at an arousal from sleep. *Sleep*, 2003, Aug 1;26(5):543-51.
- Udwadia ZF, Santis GK, Steven MH, Simonds AK. Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. *Thorax* 1992; 47: 715-718.

- Vassilouthis J, Papandreou A, Anagnostaras S. Thecoperitoneal shunt for post-traumatic syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 Jun;57(6):755-6.
- Vaziri, N.D., 2003. Nitric oxide in microgravity-induced orthostatic intolerance: relevance to spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* 26, 5–11.
- VE Claydon, JD Steeves, A Krassioukov Orthostatic hypotension following spinal cord injury: understanding clinical pathophysiology. *Spinal Cord* 2006 Jun; 44(6): 341–351
- Wanner MB, Rageth CJ. Pregnancy and autonomic hyperreflexia in patients with spinal cord lesions. *Paraplegia* 26 (6):482 1987.
- Ware JC, Blumoff, Pittard JT. Peripheral vasoconstriction in patients with sleep related periodic leg movements. *Sleep* 1988; 11:182-7
- Ware JC, Brown FW, Moorad PJ Jr, Pittard JT, Murphy M, Franklin D. Nocturnal myoclonus and tricyclic antidepressants. *Sleep Res* 1984; 13:72
- Ware Jc. Nocturnal myoclonus: possible mediation by the sympathetic nervous system. *Sleep Res* 1985; 14:24
- Waring WP, Maynard F. Shoulder pain in acute traumatic quadriplegia *Paraplegia* (29):37-42 1991.
- Waters RL, Adkins RH, Yakura JS. Definition of Complete Spinal Cord Injury. *Paraplegia* 1991; 29: 573-581.
- Wauquier A, Aloe L, Declerck A. K-complexes: are they signs of arousal or sleep protective? *J Sleep Res*, 1995, Sep;4(3):138-143.
- Webster et al 1988, Montplaisir et al 1975 e con la stimolazione del locus caeruleus (Steriade et al 1990)
- Whiteneck GG et al. Mortality, morbidity, and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than 20 years ago. *Paraplegia* 1992; 30: 617 ± 630.
- Widerstrom-Noga E, Biering-Sorensen F, Bryce T, et al. The International Spinal Cord Injury Pain Basic Data Set. *Spinal Cord.* 2008 Dec; 46(12):818-23
- Williams B, Terry AF, Jones F et al. Syringomyelia as a sequel to traumatic paraplegia. *Paraplegia* 1981;19:67-80.
- Winslow, E.B., Lesch, M., Talano, J.V., Meyer Jr., P.R., 1986. Spinal cord injuries associated with cardiopulmonary complications. *Spine* 11, 809–812.

Won et al, Cellular and molecular pathways of ischemic neuronal death. *J Biochem. Mol. Biol.* 2002;35.1:67-86. Review.

Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord.* 2006 Sep; 44(9):523-9

Yarkony, G.M., Katz, R.T., Wu, Y., 1986. Seizures secondary to autonomic dysreflexia. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 67, 834–835.

Yazar T, Basarir K, Derincek A. Late decompression in a patient with post traumatic syringomyelia. *Acta ortop Traumatol turc.* 2005; (2):172-5.

Yekutieli M et al. The prevalence of hypertension, ischaemic heart disease and diabetes in traumatic spinal cord injured patients and amputees. *Paraplegia* 1989; 27: 58 ± 62

Yokata T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. sleep – related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesions. *J neurol Sci* 1991; 104; 13-8

Young T et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230 ± 1235.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S., 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 328, 1230–1235.

Yuan and Yanker, *Nature* 2002.

Yumino D, Bradley TD. Central Sleep Apnea and Cheyne-Stokes Respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 226–36

Zucconi, M., Oldani, A., Ferini-Strambi, L. and Smirne, A. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of arousal instability. *J. Clin. Neurophysiol* 1995a, 12: 147–154.

## ***Ringraziamenti:***

*Vorrei porre i più sentiti ringraziamenti a tutti coloro che mi hanno aiutata in questo percorso di ricerca.*

*In primo luogo, ringrazio il Professor Gian Luigi Gigli per questa importante opportunità.*

*Inoltre, un particolare ringraziamento va al Dott. Lino Nobili e alla Dott.ssa Paola Proserpio che mi hanno permesso di collaborare con loro in quest'opera di ricerca consentendomi di apprendere nuove e significative nozioni nel campo della Medicina del Sonno.*

*Il mio ringraziamento è rivolto anche alla Dott.ssa Tiziana Redaelli per avermi dato la possibilità di frequentare il suo reparto offrendomi un'esperienza unica e ricca di molti insegnamenti.*

*Un grazie di cuore anche a K. Sambusida, A. Lanza e M. Sommariva per il loro prezioso supporto.*